Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Schulemann)

Beiträge zum Verhalten des Adalins im Stoffwechsel.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften.

Genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Bonn

von

Wilhelm Edler

aus Köln

BONN 1939

L. Neuendorff, Bonn Kaiserstr. 42

Referent: Prof. Dr. Georg Frerichs
Korreferenten: Prof. Dr. Dr. Werner Schulemann
Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Pfeiffer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter!

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Apotheker Fritz Hilsmann, Köln, in Dankbarkeit!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546406_0029

Einleitung.

Durch die chemische Konstitution einer Substanz sind deren chemische und physikalische Eigenschaften bedingt. Sie sind im großen Ganzen variierbar durch das „Milieu", in dem die Substanz zur Wirkung kommt.

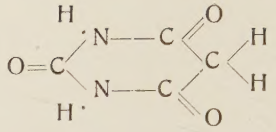
Abhängig von dem allem ist die Resorption, das Verhalten der Substanz im Stoffwechsel und ihre Exkretion.

Eine weitere Bedingung für die Art und Intensität der physiologischen, pharmako-therapeutischen bzw. toxikologischen Wirkung ist der jeweilige Zustand des Erfolgsorganes. (Referat W. Schulemann: Über die Problematik der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologisch-therapeutischer Wirkung).

Ein gutes Beispiel ist im Verhalten der Schlafmittel gegeben. Um den Wirkungsgrad eines Schlafmittels auf den Organismus beurteilen zu können, ist es daher unbedingt notwendig, neben einer eingehenden Betrachtung seiner physiko-chemischen Eigenschaften das Verhalten desselben im Organismus zu erkennen.

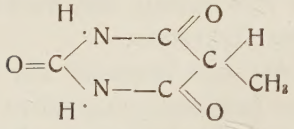
Um die Beziehung der chemischen Struktur eines Schlafmittels zum pharmako-therapeutischen Effekt zu erläutern, seien einige Beispiele von Schlafmitteln der Barbitursäurereihe erwähnt, die den inneren Zusammenhang von chemischer Konstitution und Wirkung klar vor Augen führen.

Die Barbitursäure selbst, welche der ganzen Gruppe ihren Namen gegeben hat, ist hypnotisch vollständig unwirksam.

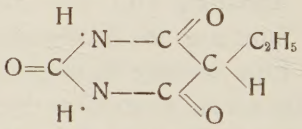


Boedecker und Ludwig konnten bei der pharmakologischen Wirksamkeitsprüfung der Substanz feststellen, daß die relativ hohe Dosis von 1 g/Kg Kaninchen, per os verabreicht, ohne jegliche hypnotische Wirkung gut vertragen wurde.

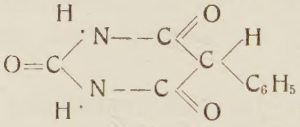
Ebenso sind die monosubstituierten Barbitursäuren, ganz gleich, ob der Substituent aliphatischer oder aromatischer Natur ist, wie die Monomethyl-, Monoäthylbarbitursäure und ihre höhere Homologen oder die Monophenylbarbitursäure fast garnicht hypnotisch wirksam.



Monomethylbarbitursäure



Monoäthylbarbitursäure

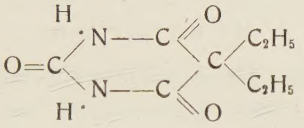


Monophenylbarbitursäure

Es gibt sogar unter den disubstituierten Barbitursäuren eine ganze Anzahl von praktisch unwirksamen Verbindungen, wie die Dibrompropyl- und die Äthyl-brompropenylbarbitursäure. Allen diesen Verbindungen fehlt also die Voraussetzung, auf Grund einer geeigneten Molekülstruktur, hypnotische Wirksamkeit zu entfalten.

Bei einem eingehenden Vergleich stellt sich zunächst heraus, daß nur diejenigen unter den disubstituierten Barbitursäurederivaten, die als Radikale völlig gesättige und deshalb

für den Organismus schwer angreifbare aliphatische bzw. aromatische Reste enthalten, hypnotisch wirksam sind; zu diesen Verbindungen gehört vor allen Dingen das Veronal oder die Diäthylbarbitursäure.



Veronal

Zwar war nun das ursprüngliche Barbitursäuremolekül soweit variiert, daß es eine hypnotische Wirkung hervorrief, aber bald stellte sich heraus, daß diese Verbindung nicht nur leicht zu kumulierender Wirkung führt, sondern, im Vergleich zu später synthetisierten Varianten, überhaupt den ungünstigsten therapeutischen Index aufweist.

Einen Fortschritt brachten die Körper mit mehr oder weniger ungesättigten Seitenketten (Allyl, Cyclohexenyl, Crotyl), die wenigstens nicht mehr ganz unangreifbar für den Organismus sind, wenngleich auch von ihnen noch ein gewisser Teil unverändert die Niere passiert. Man muß also bestrebt sein, die Molekülstruktur der Barbitursäurederivate so zu gestalten, daß sie stabil genug sind, bei stomachaler Einverleibung unverändert resorbiert und an den Ort ihrer Wirkung geschafft werden zu können, andrerseits jedoch schon soweit aufgelockert sind, daß sie, sobald sie ihre physiologische Wirkung entfaltet haben, alsbald vom Körper in andere unwirksame und ungiftige Barbitursäuren und weitere Abbauprodukte verwandelt werden.

Obgleich also die Hypnotika der Barbitursäurereihe alle das gleiche Grundskelett besitzen, so ändern sich doch die hypnotische Wirkungsintensität und -qualität mit dem Ersatz der beiden Methylenwasserstoffe der Barbitursäure durch die verschiedenartigsten Radikale.

So verschieden, wie der hypnotische Effekt der einzelnen Barbitursäurederivate ist, so verschieden sind auch die den Effekt mitbestimmenden Faktoren der Resorption, des Verhaltens im Stoffwechsel und der Exkretion.

A. Resorption.

Mitbestimmend für die Schnelligkeit, mit welcher man zu einem hypnotischen Effekt kommt, ist die von den physikochemischen Eigenschaften der Substanz abhängige Löslichkeit des betreffenden Körpers. Folge der leichten Löslichkeit ist die leichte Resorbierbarkeit und somit die sichere Gewähr, daß der Effekt in kürzester Zeit eintritt. Je schneller die Schlafmittel, die meist minder flüchtige Flüssigkeiten oder feste Körper darstellen — im Gegensatz zu den Anaesthetika — vom Magen- und Darmkanal resorbiert werden, umso schneller wird auch ihre Konzentration im Blut gesteigert. Die Steigerung der Blutkonzentration ihrerseits bedingt eine Steigerung der Konzentration im Zentralnervensystem und somit die Herbeiführung des hypnotischen Effektes. Die Konzentration des Hypnotikums ist aber nicht nur durch die Geschwindigkeit der Aufnahme gegeben, sondern hängt auch von der Geschwindigkeit ihres Gegenspielers, der Entgiftung ab. Je nachdem wir nun einen Einschlaf- oder Dauerschlafeffekt erzielen wollen, müssen wir das Verhältnis von Resorption und Elimination — d. h. Inaktivierung plus Exkretion — in den engeren Kreis unserer Betrachtungen stellen.

Für die Schnelligkeit der Resorption wird aber auch immer die Art der Verabreichung eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. So wird man für Narkosen die perorale Verabfolgung nicht wählen, weil die Resorption vom Magen und Darmkanal aus zu langsam vor sich geht. Sie ist viel zu sehr vom Funktionszustand des oberen Magen- und Darmkanalabschnittes abhängig und zudem nicht steuerbar. Viele Hypnotika der Bar-

bitursäurereihe lassen sich bei rektaler Anwendung exakter dosieren, weil die Resorption von hier aus gleichmäßiger und auch schneller vor sich geht. Trotzdem begnügt man sich hier mit der „Basisnarkose".

Die intravenöse Injektion gestattet die exakteste Art der Dosierung, weil hierbei der Faktor der Resorption ausgeschaltet werden kann.

Zur raschen Resorption und damit zur Förderung des Eintritts der Schlafwirkung tragen auch andere Faktoren bei, wie die Einnahme der Medikamente bei leerem Magen, das Volumen und die Art des Lösungsmittels bzw. Vehikels, in welchem das Schlafmittel verabreicht wird, die Temperatur, sowie die besonders feine Verteilung der hypnotischen Substanz im Resorptionsbezirk.

Während bei manchen gut löslichen Schlafmitteln die optimalen Resorptionsbedingungen schon gegeben sind, wenn sie in wenig kaltem Wasser — etwa $^1/_2$ Weinglas voll — verabreicht werden, ist es wieder bei anderen, weniger leichtlöslichen Verbindungen für eine schnellere Resorption zweckmäßig, sie in heißem Tee oder heißem Zuckerwasser zu verabfolgen.

Als Beispiel dafür, daß die feinere Verteilung eines Hypnotikums auch resorptionsfördernd wirken kann, mag der Vergleich zwischen Veronal und Medinal dienen. Während die Diäthylbarbitursäure verhältnismäßig langsam resorbiert wird, wird ihr Natriumsalz, das Medinal, sehr viel schneller in den Blutkreislauf aufgenommen, obwohl es — wenigstens teilweise — durch die normalerweise im Magensaft enthaltene Salzsäure wieder in die schwerer lösliche Säure übergeführt wird. Das auf diese Art entstandene Veronal unterscheidet sich aber dadurch von dem direkt peroral zugeführten Veronal, daß es nunmehr in feinst verteilter, molekularer Form vorliegt, wodurch die Resorption bedeutend erleichtert und der Wirkungseintritt erheblich beschleunigt wird.

B. Inaktivierung.

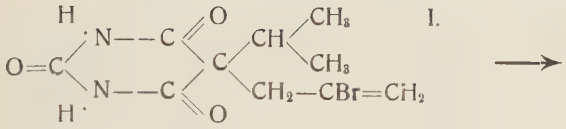
Die Schlafdauer ist abhängig sowohl von der Entgiftung der Substanz im Stoffwechsel, wie auch von der Geschwindigkeit der Exkretion. Deshalb wird man in solchen Fällen, wo der Schlaf ohne künstliche Hilfe eintritt, aber zu kurz ist, ein Hypnotikum wählen, welches eine genügende Dauer (6 bis 8 Stunden) garantiert, d. h. es muß ein Mittel genommen werden, welches mäßig rasch ausgeschieden oder aber vom Organismus nicht gar zu schnell in hypnotisch unwirksame Verbindungen überführt wird. Die Ausscheidungs-, Umwandlungs- und Abbauvorgänge sind recht mannigfaltig. Im Folgenden soll auf die Inaktivierungsvorgänge der Schlafmittel an einigen Beispielen aus der Reihe der Barbitursäurederivate näher eingegangen werden, bei welchen der chemische Nachweis von Umwandlungsprodukten einwandfrei durchgeführt wurde.

Man kann je nach der Art der Inaktivierung der hypnotischen Substanzen einteilen in:

a) Inaktivierung durch Oxydationsprozesse,
b) „ „ Abbauvorgänge und
c) „ „ Paarungen. (z. B. an Glucuronsäure.)

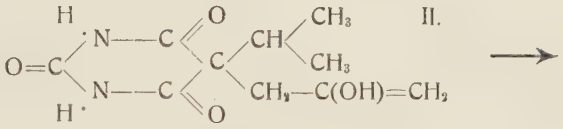
Halberkann und Reiche konnten nach Noktalverabreichung, neben einem geringen Prozentsatz des unveränderten Produktes, ein Umwandlungsprodukt desselben — etwa 20% der verabfolgten Substanz — in Form der Isopropyl-acetonyl-barbitursäure nachweisen. Noktal ist eine Isopropyl-brompropenyl-barbitursäure, bei welchem der Abbau also in Form einer Verseifung der ungesättigten, bromierten Seitenkette einsetzt.

Der Übergang der Isopropyl-brompropenyl-barbitursäure in die Isopropyl-acetonyl-barbitursäure verläuft wie folgt:



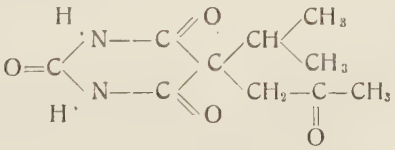
I.

Noktal



II.

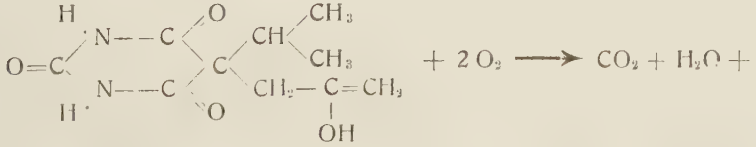
Enolform

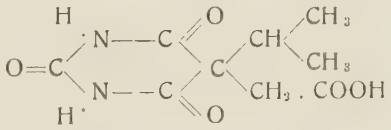


III.

Isopropyl-acetonyl-barbitursäure
Ketoform

Boedecker und Ludwig vermuten, daß höchstwahrscheinlich das gesamte Noktal zunächst in die Enolform (II) verwandelt wird, von der nur ein bestimmter Prozentsatz in die Ketoform (III) übergeht, während der übrige Teil weiter oxydiert und durch Anlagerung von O_2 an die Doppelbindung, unter Abspaltung von Kohlendioxyd und Wasser, in eine Malonylureido-essigsäure verwandelt wird.

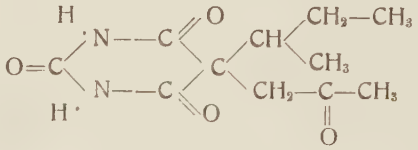




Isopropyl-malonyl-ureido-essigsäure

Letztere Verbindung ist zwar bis heute noch nicht aus Noktalharnen isoliert worden, konnte aber ohne weiteres in vitro aus der unvorbehandelten Substanz direkt, durch Zusatz eines in alkalischen Medien und möglichst schonend wirkenden Oxydationsmittels, gewonnen werden.

Beim Pernokton, der 10%igen wässrigen Lösung der sek. Butyl-bromallyl-barbitursäure, konnte die homologe Verbindung, die Butyl-acetonyl-barbitursäure ebenfalls im Harn nachgewiesen werden.



Butyl-acetonyl-malonyl-harnstoff

Boedecker und Ludwig haben alle diese Umwandlungsprodukte des Noktals und Pernoktons in vitro dargestellt und sie in einer Reihe von Tierversuchen auf ihre hypnotischen Eigenschaften hin untersucht. Sie konnten zeigen, daß sowohl die Acetonylverbindungen der monoalkylierten Barbitursäuren, als auch die Isopropyl-malonyl-ureido-essigsäure und die Butyl-malonyl-ureido-essigsäure praktisch ungiftig und hypnotisch vollständig unwirksam waren.

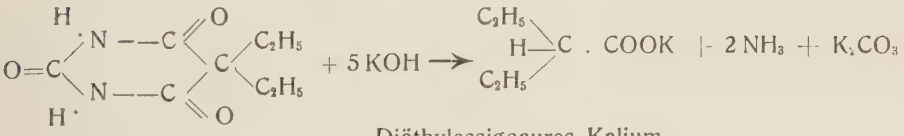
Auch aus dem Harn von mit Phanodorm behandelten Hunden gelang es Halberkann, neben geringen Mengen der unveränderten Substanz, deren Hexenonylverbindung zu isolieren. Weese äussert die Ansicht, daß der Abbau, der an dem ungesättigten, hydroaromatischen Substituenten einsetzt, so verläuft, daß der Hexenylring erst zur Peroxydverbindung oxydiert wird, aus welcher sich dann erst das Keton bildet. Nach seinen Versuchen ist die Hexenonyl-aethyl-barbitursäure narkotisch vollständig unwirksam.

Da der übrige Teil des Phanodorms bis heute im Harn nicht nachgewiesen werden konnte, ist zu vermuten, daß anschließend auch noch der Barbitursäurering einer Spaltung unterliegt.

Man muß also die Barbitursäurederivate Noktal, Pernokton und Phanodorm zu den Schlafmitteln zählen, die teils durch Verseifung und teils durch Oxydationen und Ringsprengungen relativ rasch inaktiviert werden und infolgedessen als Durchschlafmittel bewertet werden müssen. Diese Barbitursäurederivate werden verhältnismäßig rasch ausgeschieden und besitzen meist keine unangenehmen Nachwirkungen.

Anders hingegen verhält sich das Veronal oder die Diäthylbarbitursäure. Diese wird nur äußerst langsam, und zwar zu über 70% unverändert im Harn ausgeschieden. Die wenigen Prozente (höchstens 20 bis 25%) welche im Organismus abgebaut werden, werden höchstwahrscheinlich durch die Sprengung des Barbitursäureringes inaktiviert. Die hierbei entstehenden Umwandlungsprodukte sind noch unbekannt.

Bei der Verseifung des Veronals in vitro (1 g Veronal wird mit 10 g Ätzkali erhitzt) entsteht, neben Ammoniak und Kaliumkarbonat, diaethylessigsaures Kalium.

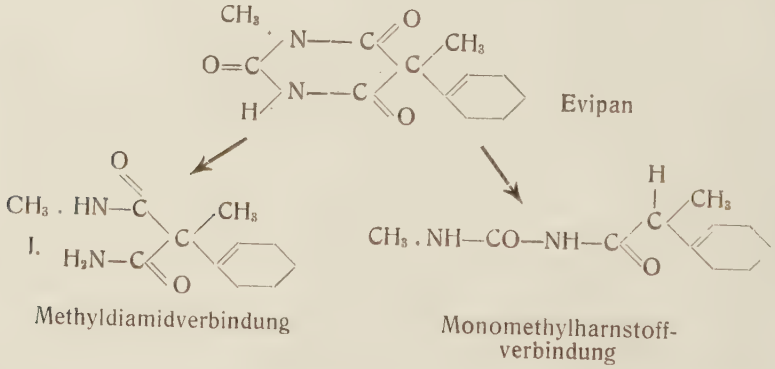


Diäthylessigsaures Kalium

Daß der Veronalabbau in vivo nicht im Sinne der Verseifung in vitro verlaufen kann, geht daraus hervor, daß der Organismus weder in der Lage ist, ein solch stark alkalisches Milieu zu schaffen, noch die für die Verseifung notwendige Temperatur zu erzeugen, sodaß ein weniger radikaler Inaktivierungsprozeß viel wahrscheinlicher ist.

Die Folge der langsamen Exkretion des Veronals ist ein langer Schlaf, der meist mit Nachwirkungen verbunden ist. Bei längerem Gebrauch eines solchen Mittels tritt zwangsläufig die sukzessive Anreicherung von Wirkstoff im Organismus, die sog. Kumulation ein, wobei man unter Kumulation eine Verschiebung des Gleichgewichtes von Resorption und Elimination zugunsten der Resorption versteht.

Als Beispiel für die äußerst schnelle Inaktivierung eines Hypnotikums sei das Homologe des Phanodorms, das Evipan, erwähnt. Nach W e e s e scheint neben der Oxydation des Hexenylringes bei dieser am Stickstoff alkylierten Barbitursäure auch noch eine Aufsprengung des Barbitursäureringes zu erfolgen. Hierbei entsteht entweder das Methyldiamid oder eine Monomethylharnstoffverbindung, je nachdem, an welcher Stelle der Ring aufgerissen wird.



Diese beiden Evipanspaltprodukte können ebenfalls mit Leichtigkeit in vitro dargestellt werden.

W e e s e hat die beiden Substanzen mit negativem Erfolge auf ihre hypnotische Wirksamkeit untersucht. Die überaus rasche Inaktivierung und Exkretion des Evipans machen es zu einem begehrenswerten, kurzwirkenden Ein- und Wiedereinschlaf- bzw. Narkosemittel.

Außer der Inaktivierung dieser Gruppe von Schlafmitteln durch Oxydations- und Abbauvorgänge, gibt es noch weitere Arten der Entgiftung,insbesondere bei Schlafmitteln anderer Konstitution. So wird beispielsweise das Avertin oder der Tribromaethylalkohol, genau so wie das Chloralhydrat, durch Glucuronsäurepaarung eliminiert und nach einer gewissen, nicht allzu langen Zeit durch die Nieren ausgeschieden.

Die Frage, in welchen Organen der Schlafmittelabbau vor sich geht, ist noch sehr wenig geklärt. Vom Evipan zeigte Weese, daß es vorwiegend in der Leber abgebaut wird.

C. Exkretion.

Die Ausscheidung der Schlafmittel erfolgt mit dem Urin. Im Kot ist der Nachweis von Barbitursäuren oder deren Umwandungsprodukte bisher nicht gelungen.

Nach den Untersuchungen von Halberkann, Reiche und Weese zeigt eine vergleichsweise Zusammenstellung, daß von vielen Barbitursäurederivaten ein bestimmter Prozentsatz in unverändeter Form durch die Nieren ausgeschieden wird. Hierbei ist die Ausscheidung bei den einzelnen Verbindungen verschieden. Während bei der Verabreichung von Veronal sich etwa 70% unverändert im Urin wiederfinden, sind es beim Luminal (Phenylaethyl-barbitursäure) und Curral (Diallyl-barbitursäure) ca. 25 bis 33%, wogegen es bei verschiedenen anderen Verbindungen der Barbitursäurereihe, wie Noktal, Pernokton, Phanodorm und Evipan nur noch wenige Prozente der verabfolgten Dosis sind, die im Harn aufgefunden werden. Bei wieder anderen Barbitursäurederivaten ist weder der Nachweis der unveränderten Substanz, noch das Auffinden von Abbauprodukten im Urin gelungen. Die Ausscheidungsverhältnisse eines jeden Barbitursäurederivates werden weder von der Höhe der verabfolgten Dosis, noch von der Menge des abgeschiedenen Harnes wesentlich beeinflußt. Selbst

die Dauer der Verabreichung hat keine Veränderung der für jedes Derivat geradezu charakteristischen Harnquote zur Folge.

Die Dauer der Ausscheidung ist ebenfalls verschieden und wechselt von Substanz zu Substanz. So braucht eine einmalige Dosis Veronal mehrere Tage, um zur Ausscheidung zu gelangen, während mehrere aufeinanderfolgende Gaben eine immer stärkere Retention bedingen. Weese stellte fest, daß nach Einnahme von 14 mal 1,0 g Veronal die Nachausscheidung länger als 9 Tage anhielt, während bei einer 10 tägigen Verabfolgung von je 0,3 g Pernokton die Nachausscheidung nur 3 Tage dauerte, und nach Verabreichung von 10 mal 0,5 g Phanodorm die Ausscheidung sogar schon 2 Tage nach der letzten Darreichung beendet war.

Folge der protahierten Ausscheidung beim Veronal ist, daß der Effekt, welcher nach spätestens 8 Stunden völlig abgeklungen sein soll, weit über das Ziel hinaus schießt. Die Patienten zeigen nach dem Erwachen Müdigkeit, Arbeitsunlust und Mattigkeit und nach längerem Gebrauch des Mittels schließlich einen anhaltenden Rausch, unsicheren Gang, Tremor und andere Symptome, welche für Patienten, welche im Berufsleben stehen, äußerst unerwünscht sind. Man kann das Veronal also nicht längere Zeit hindurch verabreichen, sondern muß es periodenweise aussetzen, damit sich die retinierte Schlafmittelmenge allmählich ausscheidet.

So unerwünscht die Kumulation bei einem Hypnotikum auch ist, so willkommen ist sie beispielsweise bei der Applikation von Luminal und Bromverbindungen bei Epileptikern, wo es darauf ankommt, eine möglichst lang anhaltende Wirkung zu erzielen. Man wird in solchen Fällen alles tun, um eine schnelle Ausscheidung zu vermeiden. So z. B. wird man bei der Alkalibromidmedikation eine kochsalzfreie Diät bevorzugen, weil hierdurch die Bromausscheidung verzögert und eine Wirkungsverlängerung garantiert wird.

Gelegentliche Nebenwirkungen der Barbitursäurederivate, wie Erregungszustände, Exantheme etc. sowie die Gewöhnung, die

bei längerem Gebrauch in fast allen Fällen eintritt, ließen auch die Anwendung von Mitteln anderer Konstitution besonders angezeigt erscheinen. Hierbei spielen, neben den Malonylharnstoffverbindungen die Säureamide bezw. ihre Derivate die praktisch größte Rolle.

Andrerseits versuchte man auch Halogene in das Molekül einzuführen. Hierbei bevorzugte man das Brom, weil das Bromion eine nicht unbedeutende sedative Wirkung besitzt. Zu den bekanntesten bromhaltigen Schlafmitteln der Malonylharnstoffreihe gehören:

Noktal oder Isopropyl-brompropenyl-malonyl-harnstoff,
Pernokton oder Butyl-brompropenyl-barbitursaures Natrium.

Eine andere Reihe wichtiger Sedativa und Hypnotika bilden die substituierten Harnstoffe. Auch aus dieser Gruppe von Schlafmitteln haben einige, vor allem bromhaltige Derivate, ihren Eingang in die Therapie gefunden. Zu diesen gehören vor allen Dingen:

Bromural oder Monobrom-isovalerianyl-harnstoff und
Adalin oder Bromdiaethyl-acetyl-harnstoff.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zum Verhalten des Adalins im Stoffwechsel geben. Adalin enthält 33,7% Brom. Auf Grund dieses Bromgehalts eignet es sich sehr gut zum Nachweis seines Verhaltens im Stoffwechsel.

Bei dem von der I. G. Farbenindustrie vormals Friedr. Bayer und Co. in Elberfeld in den Handel gebrachten Sedativum und Hypnotikum Adalin handelt es sich um einen substituierten Harnstoff, den Bromdiaethylacetylharnstoff folgender Zusammensetzung:

*)

Das Bromdiaethyl-acetyl-carbamid bildet ein weißes, fast geruch- und geschmackloses Pulver kristallinischer Natur. Adalin ist mit Wasserdämpfen flüchtig und sublimiert bereits beim Erhitzen auf 60 bis 80 Grad in geringem Maße. Sein Molekulargewicht beträgt 237,075 (Atomgewichtstabelle 1938) und sein Schmelzpunkt liegt zwischen 116 und 118 Grad. Was seine Löslichkeit anbetrifft, so ist es leicht löslich in Äther, Weingeist, Aceton, Chloroform und Benzol, schwerer dagegen in heißem und nur sehr wenig in kaltem Wasser. Nach den Angaben von Impens gehen bei 20—21 Grad etwa 0,078% und bei 37—38 Grad etwa 0,15% in Wasserlösung.

Impens hat am Fischversuch, bei welchem die Resorptionsbedingungen sehr einfach sind und wobei mit bekannten Konzentrationen gearbeitet werden kann, ein klares Bild über die Stärke der Wirksamkeit des Adalins gegenüber den bekannten Schlafmitteln gegeben.

Adalin gehört zu einer Klasse organischer Bromverbindungen, bei welchen, im Gegensatz zu den Alkalibromiden und den in Form ihrer Salze oder Glycerinester angewandten höheren Bromfettsäuren, die Bromabscheidung und die daraus entstehenden anorganischen Bromsalze nur eine sekundäre Erscheinung bildet. Diese Verbindungen haben als solche, in unverändertem Zustand, hypnotische Wirkung. Die Einführung des Broms in den Molekülkomplex hat nur den Zweck, die hypnotische Wirkung zu verstärken, die dem halogenfreien Komplex an sich schon, wenn auch schwach, zukommt. Die geringfügigen Dosen dieser organischen Bromverbindungen, die nach der Darreichung verhältnismäßig prompt zur Wirkung kommen, enthalten nur wenig Brom.

*) Das zu den Versuchen angewandte Originalpräparat wurde käuflich durch eine Apotheke in Bonn bezogen.

So enthält die therapeutisch wirksame Dosis von 0,5 bis 1,0 g Adalin nur 0,1685 bis 0,337 g Brom. Würde man diese Brommenge in anorganischer Form als Kaliumbromid darreichen, was einer Menge von 0,2517 bis 0,5034 g KBr entspricht, so würden diese nur einen ganz minimalen Einfluß auf das Zentralnervensystem zu entfalten imstande sein. Um den gleichen hypnotischen Effekt, wie nach der Verabreichung von 1 g Adalin mittels Kalibromid zu erreichen, müßte man etwa 8 g desselben dem Organismus zuführen, was einer Brommenge von 5,334 g entspricht. Außerdem wäre eine etwa 24 stündige Latenzzeit mit in Rechnung zu ziehen. Umgekehrt müßte, wenn die schlafmachende Wirkung des Adalins lediglich eine Folge der Wirkung des ionalen Broms auf das Zentralnervensystem wäre und nicht eine Folge der physikochemischen Eigenschaften der Substanz, man etwa 15,8 g Adalin verabfolgen, um einen hypnotischen Effekt, auf der Basis ionaler Bromwirkung zu erzielen.

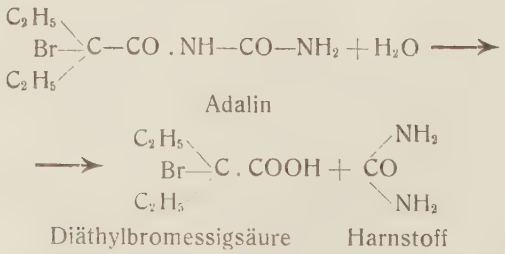
Der Umstand, daß Adalin schwer wasserlöslich ist, stört bei seiner Verabreichung ein wenig, denn, um prompte Wirkung zu erzielen, müssen ziemlich reichliche Flüssigkeitsmengen nachgetrunken werden. Vom Magen wird es nicht resorbiert und im sauren Magensaft nicht verändert. Erst im alkalischen Milieu des Darmes kommt es zur Resorption. Adalin muß deshalb ziemlich früh verabreicht werden, um rechtzeitig zur Wirkung zu kommen. Ist es erst einmal im Darm angelangt, so wird das Medikament schnell resorbiert, die Konzentration steigt dann im Blute und entsprechend im Zentralnervensystem rasch an. Man beobachtet eine zunehmende Schläfrigkeit, die sich bald zu einem mehr oder wenigen tiefen Schlaf steigert.

Impens hat die pharmakologische Seite des Adalins an seinen Versuchen an Katzen, Hunden und Kaninchen eingehend beleuchtet. Er kommt zu dem Ergebnis, daß das Bromdiaethylcarbamid ein mittelstarkes, infolge der langsamen Resorption etwas ungleichmäßig wirkendes Hypnotikum ist, dessen Toxizität sich in den Grenzen hält, welche eine relativ gefahrlose therapeutische

Verwendung ermöglichen. Eine exakte „Dosis letalis“ zu bestimmen, hat er jedoch als aussichtslos unterlassen, weil die Resorption der erforderlichen Mengen der in Wasser so wenig löslichen Substanz zu träge und in quantitativer Hinsicht zu unzuverlässig ist, um zu brauchbaren Ergebnissen zu führen.

Mit dem Eintritt des Moleküls ins Blut setzen auch die Eliminationsvorgänge ein. Über den genaueren Verlauf des Abbaues ist noch so gut wie garnichts bekannt. Es war aber zunächst zu vermuten, daß das Brom aus der Verbindung abgespalten würde und als solches in Form eines Alkalibromids durch die Nieren ausgeschieden würde.

So konnte Filipi im Kaninchenharn, nach Verabreichung toxischer Dosen, anorganisch gebundenes Brom nachweisen Gleichzeitig isolierte er aus den gleichen Harnen eine Säure mit einem Schmelzpunkt von 87—89 Grad, in welcher er die Diaethylbromessigsäure vermutete. Nach Filipi müßte demgemäß das Adalinmolekül so abgebaut werden, daß ein Teil der verabfolgten Substanz die Harnstoffkomponente abspaltet, also einer regelrechten Verseifung unterliegt, während ein anderer Teil nur sein Brom verlieren würde.



Nach Rosemund jedoch, bildet die Diaethylbromessigsäure weiße, derbe Schuppen, die schon bei 20 Grad schmelzen, wobei dieser ganz besonders betont, daß die Kristallisation nur in der Kälte und mit absolut reiner Substanz zu erreichen sei. Es kann sich also bei dem von Filipi isolierten Körper unmöglich um

die Diaethylbromessigsäure handeln, sodaß seine Beziehung zum Adalin und den Adalinstoffwechselprodukten noch festzustellen ist. Außerdem hat Filipi über die Methodik seines Bromnachweises keine näheren Angaben gemacht, sodaß eine Nachprüfung seiner Ergebnisse nicht möglich ist.

In der Folgezeit haben Schaefer, sowie Hoppe und Seegers nach Adalinmedikation den Harn untersucht; sie haben jedoch nur das anorganisch gebundene Brom quantitativ bestimmt und sind auf die Anregungen Filipis, daß auch organisch gebundenes Brom, welches in Form von unverändertem Adalin oder sonstigen bromhaltigen organischen Umwandlungsprodukten hätte vorliegen können, garnicht weiter eingegangen. Hoppe und Seegers kamen dabei zu dem Ergebnis, daß die Ausscheidung des Adalins im Harn nur sehr langsam vonstatten geht. Die Ausscheidung hält noch einige Tage nach der letzten Darreichung an. Hieraus wieder zogen sie den Schluß, daß das Adalin längere Zeit im menschlichen Körper verbleibe und ähnliche kumulative Wirkung besitze wie andere Schlafmittel der Barbitursäurereihe. Auch vermuteten sie, daß das Mittel nicht quantitativ vom Darm resorbiert würde, sondern daß höchstwahrscheinlich ein Teil unverändert den Darm passiere. Aus diesem Grunde haben sie auch den Kot untersucht. Sie stellten fest, daß geringe Bromspuren in ihm zu finden sind, deren Mengen aber quantitativ nicht erfaßbar seien.

Aus ihren Darstellungen ist jedoch keinesfalls zu ersehen, ob es sich dabei im Kot um anorganisch gebundenes Brom oder um unveränderte organische Substanz handelt. Hoppe und Seegers versuchten den Nachteil des Adalins, in Wasser, neutraler und saurer Flüsigkeit schwer löslich zu sein und die damit verbundene späte Wirkungsweise dahingehend zu korrigieren, daß sie das Schlafmittel in Natronlauge zur Lösung brachten und in entsprechender Verdünnung per rectum anwandten. Hierauf sei die Wirkung des Adalins so kräftig und anhaltend gewesen, daß sogar durch $1^1/_2$ bis 2 g Adalin im alkalischen Einlauf der ge-

fährliche „Status epilepticus“ günstig hätte beeinflußt werden können.

Wenn nun die Autoren auch in diesen Fällen die Bromausscheidung im Urin verfolgt haben und behaupten, daß diese nicht so genau kontrolliert werden könne, als nach der Anwendung per os, andrerseits aber die wesentlich verstärkte Wirkung des Medikamentes darauf zurückführen, daß bei rektaler Einverleibung eine größere Menge des Mittels in den Blutkreislauf komme, so sind diese Momente sicherlich nicht miteinander in Einklang zu bringen.

Schäfer sowohl, wie auch Hoppe und Seegers haben ihre Bestimmungsmethode des Broms nicht beschrieben, sodaß die von ihnen publizierten, unwahrscheinlichen Werte nur auf die Anwendung einer unzulänglichen Methode zurückzuführen sind.

In Erwiderung der Veröffentlichungen von Filipi, Schäfer, sowie Hoppe und Seegers hat Impens die Ausscheidungsprodukte des Adalins, sowohl anorganischer wie organischer Natur klar definiert. Er konnte nach Darreichung von Adalin sowohl im Tierharn, wie auch im Harn des Menschen 3 verschiedene Umwandlungs- bzw. Abbauprodukte wiederfinden und zwar,

1.) Anorganisch gebundenes Brom in Form von Alkalibromid:
2.) Organisch gebundenes Brom
   a) in Form einer Halogenfettsäure und
   b) als neutraler, ätherlöslicher Körper.

Nach seinen Ergebnissen wird der größte Teil des Adalins durch die Nieren ausgeschieden und zwar als Alkalibromid, während die organischen Adalinstoffwechselprodukte nur einen ganz geringen Prozentsatz ausmachen. Hierbei wächst das quantitative Verhältnis des organischen zum anorganischen Brom mit der Größe der angewandten Dosis. Während die organische Bromausscheidung schon bald nach der letzten Einnahme des Mittels aufhört, zeigt die anorganische Ausscheidung einen viel protahierteren Verlauf, etwa so ähnlich, wie nach der Einnahme von Bromalkalien.

Die Methoden, die Impens zum quantitativen Nachweis benutzte, möchte ich im Verband einer chronologischen Betrachtung der Brom-Chlor-Trennungen im Folgenden kritisch beleuchten. Die Schwierigkeit der Trennungsverhältnisse geringer Mengen Brom von den physiologisch großen Chlormengen im Harn, machten es für meine Versuchsreihen erforderlich, eine Methode auszuarbeiten, die es gestattete, kleinste Brommengen möglichst quantitativ zu erfassen.

Obgleich eine größere Anzahl Arbeiten vorliegen, die sich mit dem Problem der Brom-Chlor-Trennung im Allgemeinen und der Trennung der Halogene im Harn im Besonderen befassen, sind ihre Resultate, wegen der Ungenauigkeit ihrer Methoden, oft nur recht wenig befriedigend. Die bekanntesten der bisher üblichen Methoden der Brom-Chlor-Trennung habe ich einer kritischen Betrachtung und viele einer Nachprüfung unterzogen, um anhand der Ergebnisse die geeignetste Methode passend zu modifizieren und dann praktisch anzuwenden.

Methodischer Teil.

Man kann die Methoden am besten ordnen, indem man sie nach der Art ihrer chemischen Ausführung einteilt in:

a) Gravimetrische,
b) kolorimetrische,
c) photometrische und
d) titrimetrische Methoden.

Diese Einteilung schließt selbstverständlich nicht aus, daß manche Autoren durch eine kombinierte Methode, etwa einer gravimetrisch-titrimetischen Methode, dem Ziele näher zu kommen versuchen.

Eine der ältesten gravimetrischen Methoden zur quantitativen Brombestimmung neben Chlor ist die von Chemikern vielfach angewandte Trennung nach Fresenius. Sie beruht im Prinzip darauf, daß man zunächst die Summe der beiden Halogene, durch Fällen mit Silbernitrat, als Silbersalze bestimmt und hierauf durch Erhitzen im Chlorstrom das Bromsilber in Chlorsilber verwandelt. Aus der Gewichtsdifferenz der Silberhalogenide (— vor und nach der Chlordurchströmung —) errechnet man die ausgetriebene Brommenge. Es hat sich nun ergeben, daß diese Methode, die ohne allen Zweifel eine der exaktesten gravimetrischen Methoden darstellt, bei einem Brom-Chlor-Verhältnis von 1 : 1 die besten Werte liefert, d. h. Werte, deren Genauigkeit im Bereiche der Wägefehlergrenze von ± 0,1 mg liegen. Wächst jedoch das Verhältnis zugunsten des Chlors auf Br/Cl = 1 : 10 oder wie es des häufigeren bei den Adalinharnen der Fall ist auf 1 : 100 und mehr, so gestattet die Methode nur

noch den exakten Nachweis bis zu 0,5 mg. Weil nun zur Bestimmung nach dieser Methode höchstens 30 ccm Harn (— was etwa 0,5 g der Summe der Alkalihalogenide entspricht —) zur Anwendung kommen, muß das Endergebnis, um auf die Gesamtbrommenge in der 24 Stunden Harnmenge zu kommen, mit 40 bis 50 multipliziert werden. So würde bei einem Verhältnis Br/Cl = 1 : 1 der Wägefehler von ± 0,1 mg schon eine Differenz von ± 4 bis ± 5 mg für die 24 Stundenurinmenge ergeben; während bei einem Verhältnis von Br/Cl = 1 : 100 und mehr alle Werte illusorisch würden, wenn die 24 Stundenmenge des Harnes insgesamt weniger als 20 bis 25 mg Brom enthielt, was jedoch des häufigeren der Fall ist. Aus diesen Gründen und darüber hinaus wegen ihrer Umständlichkeit ist diese Methode nur sehr wenig von Biologen benutzt worden.

Eine weitere Methode zur quantitativen Trennung der beiden Halogene ist von Ottensooser beschrieben worden. Es ist dies eine kombinierte gravimetrisch-titrimetrische Methode, die darauf beruht, die Summe der Halogene sowohl durch Titration als auch gewichtsanalystisch zu bestimmen. Die Gewichte der Silberhalogenide werden mit der bei der Titration verbrauchten Silbermenge nach Art der indirekten Analyse kombiniert. Ich habe diese Methode an einer Reihe von Lösungen unbekannten Brom/Chlorgehalts, die mir zur Analyse übergeben worden waren, ausprobiert. Hierbei kam ich zu folgendem Resultat: Bei einem Br/Cl Verhältnis von 1 : 1 waren die gefundenen Werte annehmbar, denn es ergaben sich hierbei Schwankungen von ± 1% für Chlor und ± 2% für Brom, was sich mit den Angaben des Verfassers vollkommen deckte. Bei einem Br/Cl-Verhältnis von 1 : 25 jedoch stieg der Fehler für Brom schon auf ± 7,5%, wogegen bei einem Br/Cl-Verhältnis von 1 : 200 schon Fehler von 19,6% für Brom auftraten, während auffallenderweise der Fehler für Chlor sich auf gleicher Höhe etwa zwischen ± 0,2 bis ± 0,5% hielt. Die Ottensoosersche Methodik, die zwar gegenüber der Freseniusschen den Vorteil hat weniger umständlich zu sein, kann jedoch

nur dort Anwendung finden, wo es sich um ein Br/Cl-Verhältnis von 1 : 1 handelt.

Eine weitere kombinierte Methode wurde von Wense beschrieben. Sie beruht darauf, daß ein Gemenge von Chlor und Brom beim Durchleiten durch eine Lösung von Kaliumjodid die aequivalente Menge Jod frei macht, die durch Titration leicht bestimmt werden kann, und daß ferner die angewandte Salzmenge durch den Ersatz des Jods durch Brom und Chlor an Gewicht verliert, was leicht durch Verdampfen eines Teiles der Lösung festgestellt werden kann. Aus diesen beiden Bestimmungen sind die Mengen Brom und Chlor, die aus der zu untersuchenden Lösung abgetrieben werden, leicht zu errechnen. Diese Methode findet verbreitete Anwendung zur Br/Cl-Bestimmung in den Endlaugen der Chlorkaliumfabriken. Nach Wense werden 2 Liter Endlauge mit etwas mehr Chlorwasser, als zum Freimachen des Broms erforderlich ist, destilliert in eine gekühlte Vorlage, in der sich eine Jodkalilösung von bekanntem Gehalt befindet. (Hierbei ist zu beachten, daß Lauge sowohl wie Chlorwasser keine wesentlichen Mengen freier Säuren enthalten, um die Bildung von Salzsäure im Destillat zu verhindern.) Um nun diese Methode für die Brombestimmung in den Adalinharnen anwenden zu können, mußte ich sie einer passenden Modifikation unterziehen, denn es war mir weder möglich, die von Wense vorgeschriebene Menge, von 2 l Harn zur Analyse zu bringen, noch eine direkte Destillation des Harnes mit Chlorwasser durchzuführen, infolge der in den Adalinharnen normalerweise vorhandenen, reduzierenden Stoffe. Ich ging deshalb so vor, daß ich, nach der Entfernung des organisch gebundenen Broms durch Ätherextraktion, den Urin (100 ccm) in einer Platinschale mit etwa 3 g Natriumbikarbonat zur Trockene verdampfte und mit kleiner Flamme vorsichtig veraschte. Die Harnasche extrahierte ich mit je dreimal 50 ccm heißen Wassers und brachte die vereinigten Auszüge mit den in ihnen enthaltenen Alkalihalogeniden in einen Destillationskolben von 500 ccm Inhalt. Um nun alles Brom restlos frei zu bekommen, versetzte ich die

wäßrige Lösung mit etwa 2,5 g kristallisiertem Kaliumpermanganat, säuerte mit wenigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure an und destillierte in eine Jodkalilösung von bekanntem Gehalt. Während der Destillation kühlte ich die Vorlage mit kaltem Wasser.

Das Destillat wird nun auf 500 ccm aufgefüllt und in 2 mal 50 ccm der Gehalt an freiem Jod mit 1/10 Normal-Natriumthiosulfatlösung bestimmt. Ein weiterer Teil des Destillates, wiederum 50 ccm, wird in einer gewogenen Porzellanschale auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft, dann im Trockenschrank bei 160 bis 180 Grad ca. eine halbe Stunde lang erhitzt, im Exsiccator erkalten gelassen und gewogen.

Die Berechnung der Analyse ergibt sich dann aus folgendem:

1 mg Brom bewirkt auf Jodide eine Gewichtsabnahme derselben um 0,5866 mg.

Bedeutet nun:

J = das durch Titration gefundene Gewicht des in der Vorlage gebildeten freien Jods,
D = die Gewichtsabnahme durch Aufnahme von Chlor und Brom,
C = die Menge des Chlors und
B = die Menge des von der Jodkalilösung absorbierten Broms,

so bestehen die Gleichungen:

$J = C + B + D$ und
$D = 0{,}5866\ B + 2{,}5773\ C$ woraus folgt:
$C = 0{,}797\ D - 0{,}295\ J$ und
$B = 1{,}295\ J - 1{,}797\ D.$

Die nach dieser Methode gefundenen Brommengen waren alle zu niedrig und wichen mit steigender Chlorkozentration und fallenden Brommengen immer mehr von den Realwerten ab.

Br/Cl Konzentration etwa:	KBr Gegeben in mg pro 100 ccm Harn:	KBr Gefunden in mg pro 100 ccm Harn:	Fehler-Breite in %:
1 : 1	143,1	139,3	minus 2,52
1 : 10	143,1	136,1	„ 4,90
1 : 100	47,7	43,0	„ 9,85
1 : 250	38,1	32,8	„ 13,92
1 : 400	14,3	11,5	„ 19,58

Tabelle 1. Nach der Wenseschen Methode analysierte Harne, denen Br_2 in Form einer wäßrigen Lösung von Kalium bromatum puriss. Merck zugesetzt wurde.

Bei einer chronologischen Betrachtung der Bromuntersuchungsmethoden in der älteren physiologisch-medizinischen Literatur findet sich zunächst der früher ganz allgemein übliche Nachweis des Broms durch seine Braunfärbung von Chloroform und Schwefelkohlenstoff. Hierbei sind zum Freimachen des Broms die verschiedensten Methoden benutzt worden, von denen die gebräuchlichste die des Chlorwassers bei saurer Reaktion war. Bei Anwendung der gleichen Mengen der zu untersuchenden verschiedenen Körperflüssigkeiten und gleichen Mengen Chloroforms oder Schwefelkohlenstoffs, ließ sich durch die mehr oder weniger intensive Braunfärbung ein Rückschluß auf die vorhandene Brommenge ziehen. Es lag nun der Gedanke nahe, diese Reaktion zu einer quantitativen kolorimetrischen Methode auszuarbeiten. Justus hat dies im Jahre 1907 durchzuführen versucht. Er gebrauchte zum Freimachen des Broms jedoch kein Chlorwasser in saurer Lösung, sondern verwendete hierzu Natriumnitrit und beträchtliche Mengen konzentrierter Schwefelsäure. Diese Methode hat einen erheblichen Nachteil; Schwefelsäure zersetzt Natriumnitrit unter Entwicklung von Stickoxyden, die teilweise vom Wasser absorbiert werden und bei der Ausschüttelung in das Chloroform übergehen, sodaß dieses auch ohne Brom eine bräunliche Farbe

annimmt. Es handelt sich also bei der Justuschen Methode um den Vergleich zweier durch Stickoxyde gefärbter Chloroformlösungen, was zur Folge hat, das die Forschungsergebnisse des Autors, gegenüber denen der Nachuntersucher, viel zu hoch sind.

Aus dieser Methode hat in neuerer Zeit Autenrieth eine chemisch einwandfreie Methode entwickelt. Der Verfasser benutzt zum Freimachen des Broms Kaliumpermanganat und Schwefelsäure. Die Autenrieth sche Methode ist jedoch für den Nachweis kleinster Brommengen zu grob, denn Nachuntersucher (Wünsche) fanden, das mit ihr allerhöchstens Mengen bis zu 3—4 mg nachweisbar sind und sich etwa nur 88 Prozent ermitteln lassen.

Auf einem ähnlichen Prinzip beruht auch die von Gensler benutzte Methode, jedoch mit dem Unterschied, daß der Verfasser das freigemachte Brom nicht kolorimetrisch verglich, sondern durch Titration mit Chlorwasser bis zum Verschwinden der Farbe bestimmte. Diese Methode wurde von Bernhardt und Ucko einer Nachprüfung unterzogen. Sie stellten dabei fest, daß sich als unterer Grenzwert etwa 1 mg nachweisen läßt, daß die Methode reichlich grob und nur für größere Brommengen geeignet sei.

Im Jahre 1889 brachte Swarts eine neue Methode des Bromnachweises auf. Er bediente sich hierbei der Eigenschaft des Broms, mit dem Farbstoff Fluorescein das Eosin oder Tetrabromfluorescein zu bilden. Die hierbei auftretende rote Färbung wurde mit standardisierten Lösungen verglichen. Diese Methode wurde später von Labat verfeinert, indem er die Eosinfärbung durch sein charakteristisches Spektrum nachwies. Pillat, der sich dieser Methodik bei seinen biologischen Versuchen bediente, will mit ihrer Hilfe Brommengen bis 0,03 mg nachgewiesen haben.

Im Laufe der Zeit sind auch eine Reihe anderer Bromindikatoren der Anlaß zur Ausarbeitung kolorimetrischer Methoden geworden. So hat schon 1868 Bill und in neuerer Zeit Walter Goldchlorid als Indikator benutzt. Ihre Methode ist aber zu wenig empfindlich und außerdem ähnelt die durch Brom gebildete goldgelbe Farbe zu sehr einer mehr rötlichen, die entsteht,

wenn das Untersuchungsmaterial Spuren von Jod enthält. Andere Autoren, wie Jolles und von Wyss, benutzten das Paradimethylphenylendiamin als Bromindikator. Dieses hat die Eigenschaft, auch bei Anwesenheit der anderen Halogene, mit Brom einen roten Farbstoff zu bilden. Diese Methode ist bis heute nur als qualitativer Nachweis benutzt worden. Von dem Gedanken geleitet, ein empfindlicheres Reagenz zu finden, welches ausschließlich Brom anzeigt, ungeachtet der Anwesenheit anderer Halogene, gelang es im Jahre 1914 Guareschi eine interessante Entdeckung zu machen. Er leitet Bromdämpfe mittels eines Luftstromes über Papier, welches mit Fuchsinschwefligsäure oder mit durch Schwefeldioxyd entfärbtes Hoffmannsviolett getränkt ist. Bei Anwesenheit von Brom wird hierbei das Papier violett gefärbt, während Chlor eine gelbbraune bis rötliche, Jod dagegen gar keine Färbung gibt. Besonders wertvoll ist, daß auch organische bromhaltige Dämpfe beim Durchleiten durch 10 ccm gesättigter Chromsäurelösung, die eventuell im Wasserbad zu erwärmen ist, so gespalten werden, daß sie das Reagenzpapier verfärben, wobei aber darauf geachtet werden muß, daß zwischen das Reagenzpapier und die Chromsäure ein leeres U-Rohr einzuschalten ist.

Eine Reihe von Autoren gingen nun dazu über die Guareschische Reaktion zu einem quantitativen Verfahren auszuarbeiten. Wünsche versuchte es auf kolorimetrischem Wege, indem er das mittels Kaliumpermanganat und Schwefelsäure freigemachte Brom in ein Gefäß leitete, das eine bestimmte Menge des Schiffschen Aldehydreagenzes enthielt. Er benutzte hierzu eine besondere Apparatur und verglich dann die entstehenden Farbtöne mit vorher geeichten Lösungen. Nachuntersucher, wie Alday-Redonnet und Oppenheimer, betonen die Umständlichkeit der Methode und haben die Schwierigkeit der Herstellung gut haltbarer Vergleichslösungen besonders hervorgehoben.

Oppenheimer modifizierte die Wünschesche Methode dahingehend, daß er die Entwicklung des freien Broms und seine Färbung mittels des Indikators in demselben Gefäß vor sich gehen ließ; außerdem benutzte er zum Freimachen des Broms Calcium-

hypochlorid in Form des als „Caporit“ im Handel befindlichen Präparates, dessen Chlorgehalt beständiger als der des Chlorwassers sein soll. Oppenheimer verglich nun seine Reaktionsgemische mit standardisierten Bromlösungen bei einem ganz bestimmten Vergleichspunkte.

Im Jahre 1924 brachten Bernhardt und Ucko einen Beitrag über die Bestimmung kleinster Brommengen. Sie legten ebenfalls die Guareschische Reaktion zugrunde. Sie stellten nach Veraschung des organischen Materials mit dem wäßrigen Ascheauszug die Guareschische Reaktion an. Da jedoch die Farbtiefe durch andere Aschenteile beeinflußt wird, und außerdem die Farbtiefe nicht proportional dem Bromgehalte ist, bildeten sie ihre Methode als „Schwellungsmethode“ aus. Das bedeutet: es wird gerade diejenige Menge des Aschenauszuges ermittelt, die gerade noch deutlich die Reaktion gibt und derjenigen Menge einer Kaliumbromidlösung gleichgesetzt, die unter gleichartigen Bedingungen gleichartige Reaktion aufweist. Diese Methode krankt ebenfalls daran, daß der Indikator, der an sich schon sehr umständlich herzustellen ist, nur 8 bis 14 Tage im Eisschrank haltbar ist und vor jedem neuen Versuch durch eine Leerbestimmung kontrolliert werden muß. Für Serienversuche, die sich über mehrere Wochen erstrecken, ist sie also nicht geeignet.

Eine in neuerer Zeit von Merke ausgearbeitete photometrische Methode beruht auf der geringeren Lichtempfindlichkeit des Silberbromids. Sie erlaubt jedoch nur eine quantitative Schätzung und eignet sich in ihrer ursprünglichen Form nur wenig, um exaktere Forschungsergebnisse zu zeitigen.

Auch das von Specketer veröffentlichte Verfahren, das eine Trennung der Halogene mittels des elektrischen Stromes bei verschieden hohen Spannungen ermöglicht, ist nur sehr wenig genau. Die untere Bestimmungsgrenze für Brom liegt bei ihr etwa bei 2—3 Milligramm, wie Pribram bei seinen Nachuntersuchungen feststellen konnte.

Im Jahre 1925 veröffentlichte Lang eine titrimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung von Bromid. Hierbei wurde

der Gedanke zugrunde gelegt, daß Bromwasserstoff in Gegenwart von starken Oxydationsmitteln und Cyanwasserstoff zu Bromcyan oxydiert wird. Diese Reaktion hatte schon vorher Culloch benutzt, um Bromide volumetrisch zu bestimmen. Er oxydierte Alkalibromid mit überschüssigem Manganisalz in Gegenwart von Cyanwasserstoff und großer Mengen konzentrierter Salzsäure. Nach halbstündiger Oxydationsdauer titrierte er mit 1/20 mol. Kaliumjodidlösung zurück, wobei Chloroform als Indikator diente. Lang focht aber die Genauigkeit der Cullochschen Methode an mit dem Bemerken, daß auch schon bei geringerer Salzäurekonzentration, nach längerer Einwirkung von Mn(3) oder Mn(4)-Salz etwas Chlor entbunden und Überwerte verursacht würden. Auch Willard und Fenwick haben versucht, Bromide in salzsaurer Lösung bei Anwesenheit von Cyanwasserstoff mit Permanganat zu titrieren, wobei sie den Endpunkt potentiometrisch feststellten. Ihre Resultate bedurften ebenfalls einer Korrektur nach unten.

Lang zeigt nun, daß die Reaktion:

$$Br' + HCN + 2^{(+)} = BrCN + H^{\cdot}$$

bei entsprechender Wahl der Oxydationsmittel, der Chlorid- sowie der Wassserstoffionenkonzentration tatsächlich eine exakte Grundlage zur Bestimmung von Bromid bildet und innerhalb weiter Versuchsbedingungen der Theorie entsprechende Werte zu erzielen sind. Lang ging von der Voraussetzung aus, daß sich die Messung von Bromid nicht nur auf den Verbrauch von Oxydationsreagenz (Jodat) gründen läßt, sondern daß man auch das bei der Oxydation gebildete Bromcyan, nach Entfernung des Oxydationsmittels (Permanganat), unter Zusatz von Kaliumjodid mit Thiosulfat bestimmen kann. Maßgebend hierbei ist die Unempfindlichkeit des Bromcyans gegen eine Reihe von Reduktionsmitteln, mit deren Hilfe man die Oxydationsmittel leicht zerstören kann, ohne Bromcyan zu ändern. Lang läßt nun in seinem „Thiosulfatverfahren“ das Bromid in phosphorsaurer Lösung mit

überschüssigem Permanganat bei Zimmertemperatur zum Bromcyan oxydieren, den Permanganatüberschuß mit Ferroammoniumsulfat (durch Einstreuen bis zum Verschwinden der Permanganatfarbe) entfernen und das Bromcyan jodometrisch bestimmen. Nach seinen eigenen Angaben ist das Verfahren selbst bei hoher Chloridkonzentration anwendbar. Eine Lösung, welche in 100 ccm 0,5921 g KBr enthielt, analysierte er unter Zusatz von 6—7 g KCl, was einem Brom/Chlor-Verhältnis von 1 : 7,3 bis 1 : 8,5 entspricht und erhielt noch theoretische Werte für Brom. Bei einem Zusatz von 10 g KCl zur gleichen Lösung, also einem Br/Cl-Verhältnis von 1 : 12,2, trat jedoch schon ein Mehrverbrauch von 0,15 ccm 1/10 Normal-Thiosulfatlösung ein.

Ich habe nun versucht, das Verfahren so zu korrigieren, daß auch eine höhere Chlorkonzentration noch genaue Werte für Brom ergeben würde, indem ich die Reaktionszeit auf ein Minimum herabsetzte, die Menge des Oxydationsmittels auf ein Mindestmaß verkürzte, und schließlich die Reaktion unter Eiskühlung vor sich gehen ließ. Aber alle diese Manipulationen konnten erheblich Überwerte für Brom nicht verhindern. Ich konnte nämlich feststellen, daß zunächst ein großer Überschuß des bei der Reduktion des Permanganats angewandten Ferrosalzes Jod merklich reduzierte. Außerdem wird durch das Zusammenwirken von Permanganat und Ferroeisen in phosphorsaurer Lösung immer, wenn auch in geringem Umfange Chlor entwickelt. Obgleich Ferrieisen mit Phosphorsäure einen beständigen Komplex bildet und dadurch das Potential Ferri/Ferrosalz negativer wird, was bedeutet, daß Ferroeisen leichter oxydierbar ist, so ist das Letztere doch nicht in der Lage, das intermediär gebildete Chlor restlos zu binden. Die Langsche Methode ist somit nur da brauchbar, wo es sich darum handelt, Brom neben Chlor in Verhältnissen bis zu höchstens 1 : 10 nachzuweisen.

Das von Impens angewandte Verfahren des Bromnachweises in Adalinharnen ist folgendes: Bei der quantitativen Bestimmung des anorganischen Broms wurden, nach vorangegan-

gener Ätherextraktion, die Halogensalze als Silbersalze ausgefällt, der Niederschlag ausgewaschen und in starkem Ammoniak gelöst, die Lösung mit Cadmiumpulver reduziert und von der größten Menge des Ammoniaks auf dem Wasserbad befreit. Hierauf wurde die Lösung mit Schwefelsäure neutralisiert, mit Kaliumbisulfat angesäuert und nach Zusatz einer kleinen Menge Kaliumpermanganat das freigemachte Brom mit Hilfe eines Luftstromes bei Zimmertemperatur durch zwei mit Jodkalilösung beschickte Waschflaschen geführt. Das durch das Brom freigewordene Jod wurde hierauf titrimetrisch bestimmt. In manchen Fällen hat Impens anstelle der Reduktion des Silberniederschlages mit Cadmiumpulver, wobei größere störende Flüssigkeitsmengen erforderlich sind, das Wesenberg'sche Hydrazinreduktionsverfahren angewandt, wonach der Silbernitratniederschlag mit Filter in einer Nickelschale mit einer genügenden Menge Kalilauge und Hydrazinsulfat zusammengebracht, auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft und schließlich verascht wird. Der Aschenauszug wird nach dem obigen Verfahren weiterbehandelt.

Zum quantitativen Nachweis des organisch gebundenen Broms hat Impens den Ätherextrakt des Harnes mit Natronlauge verseift und die entstandenen Alkalibromide nach demselben Verfahren wie für das anorganische Brom bestimmt.

Bei einer Nachprüfung der Impens'schen Methode mit standardisierten wäßrigen Lösungen bestimmter Brom/Chlorkonzentrationen machte ich die eigenartige Feststellung, daß die nach dem Cadmiumreduktionsverfahren erhaltenen Werte alle zu hoch, während die nach dem Hydrazinreduktionsverfahren erhaltenen ohne Ausnahme zu niedrig ausfielen.

Die nach dem ersten Verfahren erhaltenen Überwerte sind so zu erklären, daß bei der Oxydation des Alkalibromids eine zu große Menge Chlor mit frei wird, die ein erhöhtes Freiwerden von Jod nach sich zieht. Die Unterwerte im zweiten Verfahren können nur so zu deuten sein, daß bei der Veraschung des Silberniederschlages mit Kalilauge und Hydrazinsulfat in der flachen

Nickelschale ein Teil des Broms in Dampfform entweicht und damit für die Bestimmung verloren geht.

Erwähnt sei an dieser Stelle ein von Wojahn benutztes Verfahren, welches anläßlich einer Adalinvergiftung — nach Einnahme von 96 Tabletten zu 0,5 g Adalin mit tödlichem Ausgange bei einem 17-jährigen Manne — ausgearbeitet wurde. Der Verfasser fand nämlich, daß das nach seinem besonderen Verfahren gewonnene Adalinextrakt mit Merkuriazetat bei geeigneter Konzentration einen Niederschlag bildet. In diesem hat er das an Adalin gebundene Quecksilber bestimmt und von seiner Menge auf die des Adalins geschlossen.

Die am häufigsten angewandten Methoden zur Brom/Chlor-Trennung beruhen auf der von Nencki, Schoumow-Simanowsky und Frey modifizierten Berglund'schen Methode. Diese beruht auf dem Prinzip, daß Brom aus der Asche von Harn und anderen organischen Materialien durch Natriumpyrosulfat und Kaliumpermanganat frei gemacht und durch einen Luftstrom in eine Jodkalilösung übergetrieben wird, worauf das freigewordene Jod mittels Natriumthiosulfatlösung titriert wird. Voraussetzung für die Verwendbarkeit dieser Methode ist, daß dabei die Chloride nicht wie die Bromide oxydiert werden. Es ist aber mit Sicherheit anzunehmen, daß ein gewisser, wenn auch kleiner Teil der Chloride mitoxydiert wird, was zu hohe Analysenresultate nach sich zieht. Diese Tatsache wird erhärtet durch Versuche von Moeller und Oppenheimer, welche die Berglundsche Methode einer eingehenden Nachprüfung unterzogen haben. Moeller stellte fest, daß bei steigender Chloridkonzentration und kleiner werdenden Bromidmengen in der Analyse der Fehler sehr erheblich werden kann. Oppenheimer konnte beweisen, daß, ungeachtet der vorhandenen Chlormengen, bei Brommengen unter 20 mg die Fehlergrenze immer größer wurde. Einen zweiten großen Nachteil sieht Moeller in der trockenen Veraschung des Analysenmaterials, wobei ein großer Teil des Broms evtl. verloren gehen könnte. Er benutzt des-

halb die von Toxopéus modifizierte Methode der trockenen Veraschung nach Lustig.

Die von Toxopéus gemeinsam mit Van Esveld angegebene Methode, welche auch auf dem Berglundschen Prinzip beruht, versucht nun die oben genannten Fehlerquellen zu vermeiden. Durch die Veraschung auf nassem Wege mit Salpetersäure und Kaliumpermanganat bei Anwesenheit von Silbernitrat wird, ihrer Ansicht nach, ein Bromverlust bei der Mineralisierung mit Sicherheit vermieden. Um den Fehler zu vermeiden, der auf der Oxydation eines Anteils der Chloride beruht, wird zunächst eine Thiosulfatlösung zur Absorption der frei gewordenen Halogene benutzt, wodurch Br_2 und Cl_2 als Natriumbromid und Natriumchlorid aufgenommen werden. Die Bromid und Chlorid enthaltende Thiosulfatlösung wird dann auf ein kleines Volumen eingedampft und nochmals der Oxydation unterworfen. Nunmehr wird das frei gewordene Brom in eine Vorlage übergeführt und die äquivalente freie Jodmenge titrimetrisch ermittelt. Der bei der zweiten Oxydation übergehende Chloridanteil ist hierbei so gering, daß er weit unter der durch Titration nachweisbaren Menge liegt.

Ich habe nun zu meinen eigenen Serienversuchen die Berglund'sche Methode in der Modifikation von Toxopéus und Moeller zugrunde gelegt und passend modifiziert.

Eigene Untersuchungen.

Reagentien:

1. Natriumbikarbonat puriss. D.A.B. VI.
2. Thiosulfatlösung zur Absorption von Br_2:
   2,0 g wasserfreies Natriumkarbonat + 15,75 g kristallisiertes Natriumthiosulfat werden zu 2 Litern bromfreien Wassers gelöst.
3. 10%ige Kaliumpyrosulfatlösung, welche zu $^1/_5$ mit Natriumkarbonat neutralisiert ist:
   1665 ccm 12%ige $K_2S_2O_7$ + 170 ccm 2 n-Na_2CO_3 verdünnt mit bromfreiem Wasser auf 2000 ccm.
4. Kaliumpermanganat puriss. pro analysi Merck.
5. Kalium jodatum puriss. neutrale pro anal. Merck.
6. 1/10 n-Natriumthiosulfatlösung.
7. 1/100 n-Natriumthiosulfatlösung, durch Verdünnen von 1/10 n-Lösung frisch herzustellen.

Ausführung:

Zur quantitativen Bestimmung des anorganischen Broms brachte ich 100 ccm Harn, nach vorangegangener Ätherextraktion, in einen geräumigen tiefen Nickeltiegel, den ich mir eigens zum Zwecke der Harnveraschung hatte herstellen lassen, setzte 3 g reinstes Natriumbikarbonat hinzu und dampfte auf dem Wasserbad zur Trockene ein. Der Spezialtiegel weist eine sehr hohe, fast zylindrische Form auf und wird durch 100 ccm Harn etwa nur zu einem Drittel gefüllt. Mit Absicht habe ich die Harnverdampfung mit direkter Flamme nicht gewählt, weil bei noch so vorsichtigem Erhitzen des öfteren ein Verlust durch etwaiges Herausspritzen bei zu lebhafter Verpuffung unvermeidlich ist. Ist der Harn vollständig eingedampft, so wird er mit

kleiner Flamme vorsichtig verascht. Hierbei hat es sich als sehr zweckmäßig erwiesen, den Tiegel während der Veraschung schief zu legen und durch zeitweiliges Drehen in seiner Lage zu verändern. Selbstverständlich ist ein allzu starkes und ununnötigerweise langes Erhitzen zu vermeiden, aber auch dann tritt kaum ein Verlust an Bromnatrium ein, da die Spannkraft des Bromnatriumdampfes nur gering ist und sich daher das etwa in Dampfform befindliche Bromsalz an den kälteren Teilen des tiefen, bedeckt zu haltenden Tiegels wieder niederschlagen würde. Ich habe in Vorversuchen eine größere Anzahl Harne, denen ich eine bestimmte abgemessene Menge einer 1%igen Natriumbromidlösung zugesetzt hatte, verascht und analysiert, wobei ich das Brom ausnahmslos quantitativ wiedergewinnen konnte, sodaß ich den Einwand Moellers, daß bei direkter Harnveraschung unbedingt Bromverluste auftreten müssen, keineswegs unterstreichen kann. Ob bei der feuchten Veraschung nach Lustig überhaupt die organischen Bestandteile des Analysenmaterials so quantitativ zerstört werden wie durch die Flamme mag dahingestellt sein. Toxopéus selbst hat aber schon auf die Gefahr aufmerksam gemacht, daß die bei feuchter Veraschung entstehenden Silberhalogenide sich unter Umständen derart innig mit den Fettsäuren vermischen können, daß sie in dieser Umhüllung der Reduktion entgehen. Außerdem läßt Toxopéus das bei der Reduktion des Silberhalogenidniederschlages ausgefällte Silber gründlichst mit Wasser auswaschen. Moeller konnte hingegen feststellen, daß hierbei ein Teil des reduzierten Silbers peptisiert und durch die Filterporen als kolloidales Silber hindurchging; er glaubt diesen Fehler zu vermeiden, indem er zur Auswaschung des reduzierten Silbers eine 1‰ige Natriumsulfatlösung verwendete.

Nach der Veraschung ließ ich den Tiegel abkühlen, setzte 20 ccm kaltes Wasser hinzu, bedeckte ihn mit einem gut abschließenden Deckel und setzte ihn etwa eine halbe Stunde lang auf eine mittelmäßig stark erwärmte Heizplatte. Hierbei er-

wärmt sich das Wasser im Tiegel und die aufsteigenden Wasserdämpfe kondensieren sich am Tiegeldeckel und den höheren Wandteilen des Tiegels und spülen so etwa an diesen Teilen anhaftendes Alkalibromid in den tieferen Teil desselben. Nach dem Abkühlen brachte ich den Tiegelinhalt unter Nachspülen mit 3 mal je 10 ccm Wasser und unter Filtrieren durch ein mit Wasser angefeuchtetes Filter in ein 100 ccm fassendes Meßkölbchen. Nach mehrmaligem guten Auswaschen des Filters füllte ich zur Marke auf, schüttelte den Kolbeninhalt kräftig durch und benutzte aliquote Teile, zweimal je 25 ccm, zur Brombestimmung.

Hierbei ist zu beachten, daß der Ascheauszug des Harnes vollkommen farblos und klar sein muß. Eine gelbliche oder gelbbräunliche Verfärbung deutet darauf hin, daß die Veraschung zu früh unterbrochen wurde und noch nicht zerstörte organische Substanzen vorhanden sind. In letzterem Falle ist die Lösung erneut einzudampfen und einer nochmaligen Veraschung zu unterwerfen.

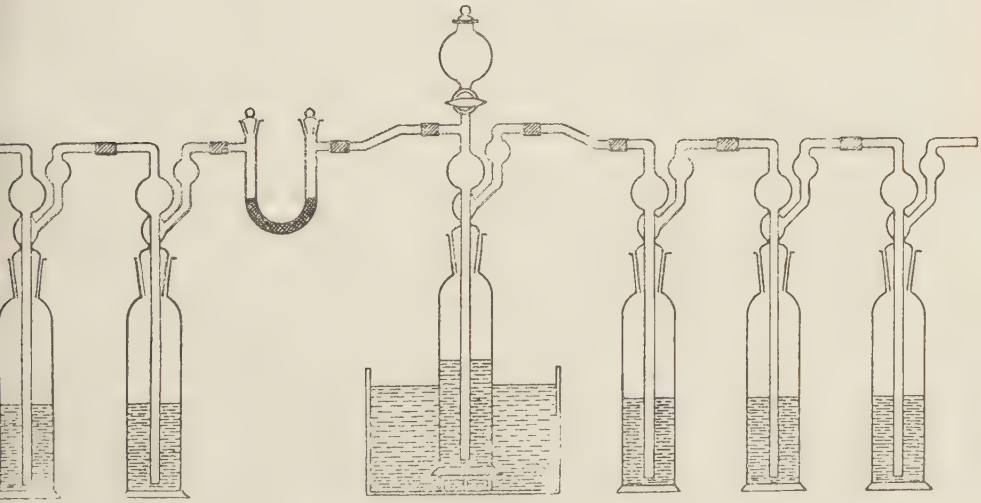


Fig. 1. Oxydationsapparat zur Bestimmung kleinster Brommengen in der Harnasche.

Nunmehr wird der Oxydationsapparat bereitgestellt, den ich, im Gegensatz zu Moeller, der die Toxopéussche Anordnung bevorzugte, nach den vorliegenden Verhältnissen passend modifizierte. Die Apparatur ist denkbar einfach und besteht, wie die Abbildung zeigt, aus sechs gleich großen, etwa 200 ccm fassenden Drechslerschen Flaschen. Die ersten beiden, von denen die eine mit konzentrierter Schwefelsäure und die zweite mit 15%iger Natronlauge angefüllt ist, haben lediglich den Zweck, den Luftstrom zu trocknen und zu reinigen und gleichzeitig ein konstantes Druckgefälle zu garantieren. Hieran schließt sich ein U-Rohr, welches mit einem Gemisch von Calciumchlorid und Watte lose gestopft ist. Es dient ebenfalls nur der Lufttrocknung und Reinigung. Es folgt nun die Oxydationsflasche, an welcher ein kleiner, etwa 25 ccm fassender Tropftrichter angeblasen wurde und welche auf einem kleinen Drahtfuß in einem niedrigen, elektrisch heizbaren Wasserbad steht. Es folgen die drei Absorptionsflaschen, deren Letztere an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist. Alle Flaschen sind Glas-an-Glas geschlossen und werden mittels kleiner Gummistücke verbunden.

In die Oxydationsflasche brachte ich nun 2 g Kaliumpermanganat in Substanz und verschloß dieselbe. In die erste Absorptionsflasche gab ich 50 ccm und in die zweite 30 ccm des Thiosulfatreagenzes, während in die dritte Absorptionsflasche 50 ccm einer 2%igen Jodkalilösung unter Zusatz von 2—3 ccm Stärkelösung eingefüllt wurde. Alle Flaschen werden nunmehr gut verschlossen, das Wasserbad auf etwa 50 bis 60 Grad erwärmt und die Wasserstrahlpumpe angeschlossen.

Nunmehr wird der auf Brom zu untersuchende aliquote Teil des Ascheauszuges durch den kleinen Trichter in die Oxydationsflasche pipettiert, worauf der Trichter mit 2 mal je 10 ccm warmen Wassers nachgespült wird. Hierauf wird ein nicht zu starker Luftstrom durch das ganze System gesaugt. Durch den Trichter auf der Oxydationsflasche werden nunmehr 20 ccm des Pyrosulfatreagenzes, welches auch auf etwa 50 Grad erwärmt

ist, eingegossen, wonach die Oxydation des Bromids zu Br_2 sofort beginnt. Der Luftstrom, welcher jetzt während $1^1/_2$ Stunden durch das System gesaugt wird, muß so geregelt sein, daß etwa 0,5 bis 0,7 Liter in der Minute durch die Flaschen perlen. Er darf keineswegs so stark sein, daß das gebildete Br_2 oder aber auch Cl_2 nicht total in den ersten beiden Flaschen absorbiert würde. Aus diesem Grunde habe ich die dritte Absorptionsflasche mit Jodkalistärkelösung gefüllt; etwaiges Br_2 oder Cl_2 würde aus dieser Lösung Jod in Freiheit setzen und die charakteristische Jodreaktion anzeigen.

Nach $1^1/_2$ Stunden ist alles Bromid und ein geringer Teil des Chlorids in die Absorptionsflaschen übergegangen und findet sich hier als Natriumbromid bzw. Natriumchlorid wieder. Die Flaschenverschlüsse werden nunmehr gelöst und der Inhalt in ein glasiertes Porzellanschälchen quantitativ übergeführt unter mehrmaligem Nachspülen der Absorptionsgefäße mit kleinen Mengen Wasser. Die vereinigten Lösungen werden auf 20 ccm eingedampft und in gleicher Weise, wie oben beschrieben, unter Verwendung von 2 g Kaliumpermanganat und 20 ccm Pyrosulfatreagenz nochmals oxydiert. Diesmal werden in die Absorptionsflaschen je 50 ccm einer 10- bzw. 5%igen Jodkalilösung gegeben und das Durchsaugen der Luft während zweier Stunden fortgesetzt.

Die nunmehr nur noch durch Br_2 in Freiheit gesetzte äquivalente Menge Jod wird hierauf in den Absorptionsflaschen direkt aus einer 3 ccm fassenden, in $^1/_{100}$ ccm eingeteilten Mikrobürette nach Schellbach, je nach der zu erwartenden Menge Bromids mit $^1/_{10}$ bzw. $^1/_{100}$ n-Natriumthiosulfatlösung, unter Zusatz von Stärkelösung als Indikator, titriert.

In Tabelle 2 sind einige Bromid/Chloridlösungen verschiedener Konzentration, welche mir unbekannten Gehaltes zur Analyse übergeben worden waren, und welche ich nach meiner Methode bestimmte, mit den entsprechenden Resultaten registriert.

Chlor-Brom-verhältnis	Gramm KBr gegeben i.100 ccm	Gramm KBr gefunden i.100 ccm	Analysierte Menge in ccm	Durchschnittsfehler in %	Gramm Brom gegeben i.100 ccm	Gramm Brom gefunden i.100 ccm	Durchschnittsfehler in %
20 : 1	0,1431	0,1434 0,1446 0,1440	20 20 10	plus 0,55	0,0960	0,0965 0,0963 0,0967	plus 0,71
60 : 1	0,0477	0,0458 0,0476 0,0476	20 20 10	minus 1,36	0,0320	0,0307 0,0319 0,0319	minus 1,46
100 : 1	0,0381	0,0380 0,0386 0,0391	20 20 10	plus 1,35	0,0255	0,0255 0,0259 0,0263	plus 1,52
200 : 1	0,0143	0,0148 0,0150 0,0143	20 20 10	plus 2,70	0,0096	0,0099 0,0101 0,0096	plus 2,90

Tabelle 2.
Quantitative Brom/Chlortrennungen in verschiedenen Verhältnissen.
(Aus einer größeren Serie von Vorversuchen entnommen.)

Zur quantitativen Erfassung des organisch gebundenen Broms setzte ich zu 200 ccm Harn tropfenweise 20%ige reine Natronlauge, bis eine Probe mit Phenolphtalein sich deutlich rötete. Dann wird durch den Urin ein Kohlensäurestrom geleitet, bis eine zweite Phenolphtaleinprobe negativ ausfällt. 100 ccm des so vorbereiteten Harnes werden nunmehr in den Ätherextraktionsapparat eingefüllt.

Dieser besteht, wie die Abbildung 2 zeigt, aus fünf auseinandernehmbaren Teilen. Zuunterst befindet sich ein Rundkolben von etwa 400 ccm Inhalt, welcher zur Aufnahme des Äthers dient. In den Hals des Kolbens ist das dreiteilige Zwischenstück mittels eines Normalschliffs von 20 mm ∅ eingesetzt; nach Oben setzt sich der Apparat durch einen ebenfalls mit Normal-

Abb. 2. Ätherextraktionsapparat zur Harnperforation.

schliff (50 mm ∅) eingesetzten Kühler, welches aus Zweckmäßigkeitsgründen 5 Kühlkugeln enthält, fort. Der Harn wird nun in den mittleren Teil des Zwischenstücks eingefüllt. Durch Erhitzen des Destillationskolbens auf einem elektrisch geheitzten Wasserbad werden 250 ccm peroxydfreien Äthers in einem Kreislaufprozeß 3 Stunden lang durch den Urin geschickt. Die im Kolben entstehenden Ätherdämpfe steigen in dem äußeren Mantel des Zwischenstücks hoch, kondensieren sich in dem Kugelkühler, und die entstehenden Äthertropfen fallen durch einen angeschmolzenen Trichter in die innerste Röhre der Apparatur. Durch ein kleines, am Boden der Trichterröhre angebrachtes Loch tritt der Äther in den zu extrahierenden Harn ein. Um eine erschöpfende Extraktionsmöglichkeit zu erhalten und um den Urin in dauernder kreisender Bewegung halten zu können, ist an die Trichterröhre eine Glasschlange angeblasen worden, sodaß die durch den Urin perlenden Äthertropfen einen erheblich längeren Weg zurücklegen müssen. Der Äther sammelt sich nunmehr auf der Oberfläche des Harnes an, um, nach Erreichung einer bestimmten Höhe durch zwei dort angebrachte Löcher wieder in den Destillationskolben zurückzufließen.

Nach vollendeter Destillation wird der Äther abdestilliert, und die zurückbleibenden Extraktivstoffe des Harnes mittels 10 ccm Chloroforms gelöst und in einen tiefen Nickeltiegel gebracht. Der Kolben wird noch 4 mal mit je 10 ccm Chloroform nachgewaschen und die vereinigten Chloroformauszüge aus dem Tiegel im Wasserbad zur Trockene verdampft. Hierauf wird das zurückbleibende Extrakt mit 1 g fein gekörnter Natronlauge pro anal. Merck

vorsichtig verascht und der Ascheauszug nach dem oben angegebenen Verfahren zur Brombestimmung weiterbehandelt.

Kontrollversuche:

Wurden 100 ccm normalen schlafmittelfreien Urins extrahiert, so erhielt ich bei einem 24-Stundenurin von 1200 ccm und darüber einen Rückstand von im Mittel 3 mg. Dieser „Leerwert" stand zu der jeweiligen 24-Stundenurinmenge in folgender Beziehung. Er betrug:

bei 1200 ccm und darüber etwa 3 mg,
„ 1000 „ „ „ „ 5 „
„ 800 „ „ „ „ 7 „

Die verunreinigende Substanz war eine amorphe, in organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Äther und Chloroform gut lösliche, zähe, gelbliche, stechend riechende Masse, deren chemische Natur nicht identifiziert werden konnte. Für die Kontrollversuche wurde aus 100 ccm Harn zuerst der Leerwert bestimmt und dann zu anderen, aus der gleichen Tagesmenge stammenden, gleichbemessenen Proben Adalin in Form einer 1%igen alkohol. Lösung zugesetzt und extrahiert. Ich konnte nun feststellen, daß nach Abzug des vorher ermittelten Leerwertes das Adalin zu 97—99% wiedergefunden werden konnte. Mehrmals habe ich versucht, die verunreinigende Substanz durch Absorption an Tierkohle zu beseitigen, aber die erhaltenen Ergebnisse deuten darauf hin, daß auch erhebliche Mengen des Schlafmittels selbst an die Tierkohle gebunden und damit größere Unterwerte verursacht wurden.

Ein weiterer Zweck der vorliegenden Arbeit ist es nun, die Ausscheidung des anorganisch wie organisch gebundenen Broms nach der Einnahme von Adalin, im menschlichen Harn quantitativ zu verfolgen, unter Einbeziehung folgender Fragen in den Gesichtskreis der Betrachtungen:

1. Wirkt eine vermehrte Kochsalzzufuhr beschleunigend auf die Ausscheidung des Diäthylbromacetylharnstoffs?

2. Erscheint auch bei Adalin eine Kumulation möglich?
3. Gehen Abbau und Ausscheidung beim Adalin parallel oder sind die Phasen gegeneinander verschoben?

Die Aufgabe, die mir gestellt worden war, gebot mir, auch die Chlorkonzentrationen der Adalinharne quantitativ zu ermitteln. Zu diesem Zwecke bestimmte ich in 10 ccm Harn direkt die Gesamthalogenide nach einer geringen Modifikation des von Volhard angegebenen rhodanometrischen Titrationsverfahrens. Hierbei muß unbedingt darauf geachtet werden, daß der Urin mit einer genügenden Menge Salpetersäure angesäuert wird, weil dieser nicht selten bedeutendere Mengen von Phosphaten enthält und bei zu geringem Ansäuern, beim Zusatz der Silbernitratlösung, Silberphosphate mit ausfallen, die die Halogenwerte erheblich beeinflussen können.

Aus der bei der Titration der Gesamthalogene verbrauchten Silbernitratmenge und der Silbernitratmenge, welche nötig ist, das auf die oben beschriebene Weise erhaltene Brom zu binden, läßt sich, nach Art der indirekten Analyse, die vorhandene Chlormenge errechnen.

Bevor ich nun auf die Versuche selbst eingehe, muß ich noch erwähnen, daß ich quantitativ nicht bestimmbare Mengen Broms, die ich in den Tabellen als „Spuren" bezeichnet habe und die unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen, mittels der Guareschischen Reaktion nachgewiesen habe.

Um ein wirklich quantitatives Sammeln der nach Adalineingabe abgeschiedenen Urine gewährleistet zu haben, bin ich dazu übergegangen, das Mittel im Selbstversuch anzuwenden.

Eigene Versuchsreihen.

1. Versuch:

1 g Adalin (2 Tabletten zu 0,5 g) wurden 7 Tage lang abends gegen 22 Uhr eingenommen und die jeweilige 24-Stundenurinmenge gesammelt. Gleichzeitig wurden täglich 8 g des gewöhn-

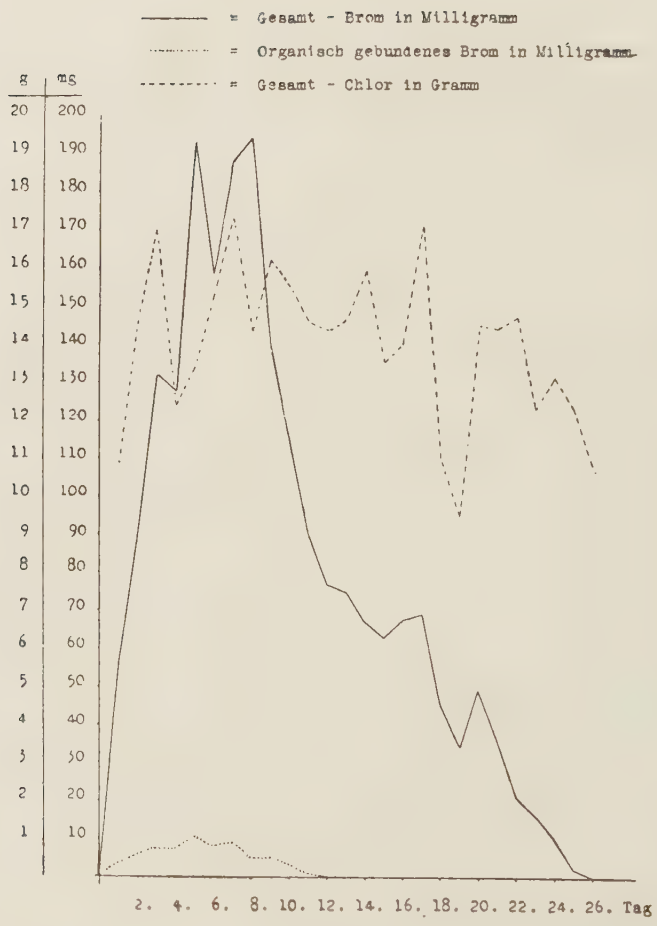


Abbildung 3.
Die gewichtsmäßigen Ausscheidungsverhältnisse im Versuch I.
(Nach Verabreichung von 7 mal 1 g Adalin und bei zusätzlicher Kochsalzzufuhr.)

Fig. 4

Die prozentualen Ausscheidungsverhältnisse im Versuch I.(Nach Verabreichung von 7 mal 1 Gramm Adalin und bei zusätzlicher Kochsalzzufuhr.)

———— = Brom in Milligramm / Promille

- - - - - - - = Chlor in Gramm / Prozent

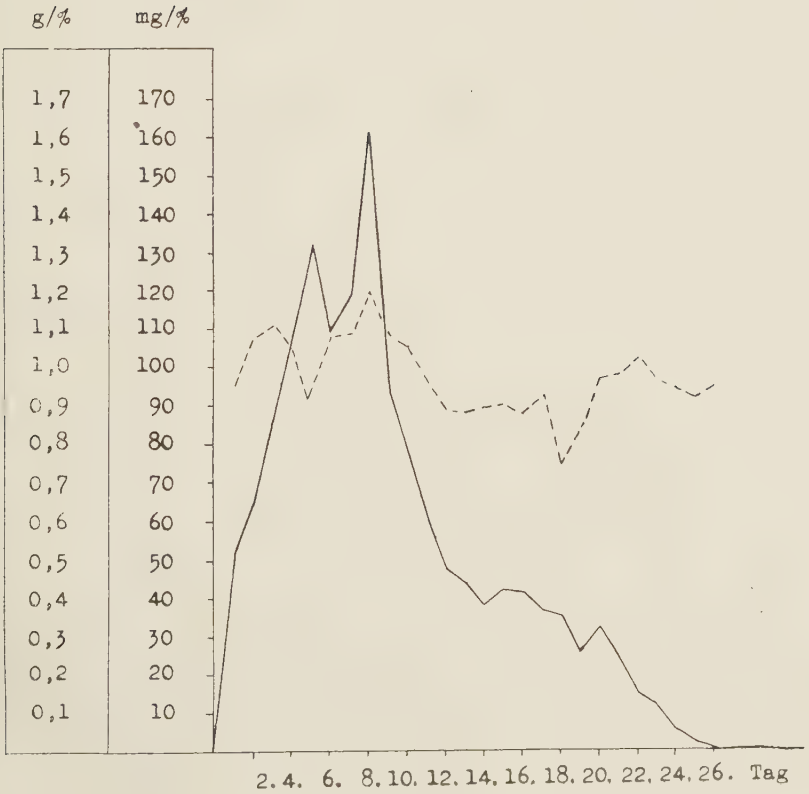


Abbildung 4.

lichen, käuflichen Kochsalzes, in 4 Portionen zu je 2 g in Oblaten, während der ganzen Versuchsdauer gegen 9, 13, 17 und 21 Uhr eingenommen. In aliquoten Teilen des 24-Stundenurins wurde die Ausscheidung des organischen und anorganischen Broms, sowie die des Chlors quantitativ verfolgt, wobei jede Bestimmung in doppelter Ausführung vorgenommen wurde.

In Tabelle III ist nun der Gesamtverlauf des Versuches anhand eines größeren Zahlenmaterials genauestens aufgezeichnet. Zur besseren Übersicht sind noch zwei graphische Darstellungen hinzugefügt, wovon die Erstere die gewichtsmäßigen, die Letztere die prozentualen Ausscheidungsverhältnisse festhält (Figur 3 und 4). Aus den Aufzeichnungen ist zu entnehmen, daß weitaus der größte Teil des Adalins sich in anorganischer Form, und zwar als Alkalibromid wiederfindet, während nur ein ganz geringer Teil als organisch gebundenes Brom ausgeschieden wird. Die gewichtsmäßigen Verhältnisse liegen hier so:

Mit der Einnahme von 7 mal 1 g Adalin sind dem Körper 7 mal 0,337 g Brom zugeführt worden; das sind insgesamt 2,359 g Brom. Von diesen 2,359 g Brom gelang es mir, 2,0462 g in anorganischer Form (86,74%) und nur 0,0655 g in organischer Bindung (2,78%) nachzuweisen. Insgesamt konnte also von 2,359 g Brom 2,1118 g, das sind 89,52%, wiedergefunden werden. Die Quantitätsverhältnisse von organischem und anorganischem Brom sind demgemäß 1 : 31,2, d. h. es ist 31,2 mal soviel Brom in anorganischer Bindung aufgetreten als in organischer.

Man muß sich nun die Frage vorlegen, wo die restlichen 10,48% Brom geblieben sein könnten. Wenn man hierbei in Betracht zieht, daß der Analysenfehler bei einem Versuch, der sich über eine so lange Zeit erstreckt, eine erhebliche Rolle spielt, daß ferner, wie Hoppe und Seegers nach der Einnahme von Adalin feststellen konnten, gewisse, wenn auch kleine Brommengen im Kot wiederzufinden sind, und daß außerdem auch Bromspuren in den verschiedensten Körpersekreten, wie im Schweiß und im Nasensekret anzutreffen sind, so ist es eine immerhin

Tabelle

Tag	Adalin-dosis	Aufgenommene Brom-menge im Adalin	Zusätzlich aufgenommene Koch-salzmenge	Tag der Aus-scheidung	Harn-menge	Chlor-aus-scheidung	Chlo aus scheid
	g	g	g		ccm	%	g
27. 4.	1,0	0,337					
28. 4.	1,0	0,337	8,000	1.	1100	0,96	10,8
29. 4.	1,0	0,337	8,000	2.	1350	1,07	14,5
30. 4.	1,0	0,337	8,000	3.	1530	1,11	16,9
1. 5.	1,0	0,337	8,000	4.	1180	1,05	12,3
2. 5.	1,0	0,337	8,000	5.	1460	0,92	13,4
3. 5.	1,0	0,337	8,000	6.	1420	1,08	15,3
4. 5.			8,000	7.	1580	1,09	17,2
5. 5.			8,000	8.	1200	1,19	14,3
6. 5.			8,000	9.	1500	1,08	16,1
7. 5.			8,000	10.	1460	1,06	15,5
8. 5.			8,000	11.	1510	0,96	14,5
9. 5.			8,000	12.	1610	0,89	14,3
10. 5.			8,000	13.	1690	0,87	14,6
11. 5.			8,000	14.	1720	0,89	16,8
12. 5.			8,000	15.	1500	0,90	13,5
13. 5.			8,000	16.	1620	0,87	14,6
14. 5.			8,000	17.	1850	0,92	17,6
15. 5.			8,000	18.	1290	0,74	10,9
16. 5			8,000	19.	1290	0,85	9,8
17. 5.			8,000	20.	1500	0,96	14,4
18. 5.			8,000	21.	1470	0,98	14,
19. 5.			8,000	22.	1440	1,02	14,
20. 5.			8,000	23.	1280	0,96	12,
21. 5.			8,000	24.	1510	0,94	13,
22. 5.			8,000	25.	1340	0,92	12,
23. 5.			8,000	26.	1160	0,94	10,
Total		2,359 oder 100 %					

Zahlenmäßiger Verlauf des Verſuche

III.

ung	Kochsalz-ausscheidung %	Kochsalz-ausscheidung g	Anorgan. gebundenes Brom mg	Organ. gebundenes Brom mg	Gesamt-Brom mg	Gesamt-Bromausscheidung pro mille
21	1,59	17,843	53,7	3,5	57,2	0,052
82	1,79	24,046	83,7	5,8	89,5	0,066
21	1,82	27,892	124,8	7,3	132,1	0,086
66	1,73	20,414	120,0	7,5	127,5	0,108
46	1,52	22,177	181,0	10,5	191,5	0,131
07	1,78	25,233	148,0	7,9	155,9	0,109
53	1,80	28,440	179,3	8,8	188,1	0,119
92	1,96	23,568	189,1	4,8	193,9	0,161
55	1,78	26,655	135,4	4,8	140,2	0,093
20	1,75	25,605	111,2	3,5	114,7	0,078
72	1,59	24,009	89,4	1,2	90,6	0,060
85	1,47	23,715	77,0	Spuren	77,0	0,048
22	1,43	24,099	75,2	Spuren	75,2	0,044
68	1,47	25,336	66,8	Nihil	66,8	0,038
15	1,48	22,275	63,4		63,4	0,042
31	1,43	23,101	67,1		67,1	0,041
75	1,52	28,120	68,6		68,6	0,037
78	1,40	18,099	45,2		45,2	0,035
14	1,22	15,686	33,9		33,2	0,026
67	1,59	23,850	48,6		48.6	0,032
87	1,61	23,711	35,9		35,9	0,024
02	1,68	24,255	21,4		21,4	0,015
45	1,59	20,352	15,8		15,8	0,012
33	1,54	23,303	9,6		9,6	0,006
41	1,52	20,386	2,1		2,1	0,002
57	1,54	17,898	Nihil		Nihil	—
			2046,2 oder 86,74%	65,6 oder 2,78%	2111,8 oder 89,52%	

s Nr. 1 bei kochsalzreicher Diät.

leicht erklärliche Tatsache, daß die restlichen 247 mg Brom im Verlauf des Versuches verloren gehen konnten.

Die gesamte Ausscheidungsperiode des anorganischen Broms erstreckte sich über 26 Tage, während die organische Bromausscheidung schon am 12. Tage endete. Wie aus Abb. 3 zu ersehen ist, welche die gewichtsmäßigen Ausscheidungsverhältnisse festhält, fällt der Höhepunkt der Ausscheidung des organischen Broms noch in die Zeit der Einnahme des Hypnotikums, während der höchste Stand der anorganischen Ausscheidung erst kurze Zeit nach der letzten Einnahme erreicht wird, um dann rapid zu sinken.

Mit Absicht habe ich am 18. Tage die Einnahme der zusätzlichen 8 g Kochsalz unterlassen, um den Einfluß desselben auf die Bromausscheidung zu prüfen. Sofort trat am nächsten Tage (19. Tag) ein Chlorkonzentrationsgefälle ein, was eine verminderte Alkalibromidausscheidung zur Folge hatte.

Die Bromausscheidung durch die Niere, nach Einnahme von Adalin, zeigt etwa denselben Verlauf, der für die Alkalibromide charakteristisch ist. Die Tatsache, daß die Ausscheidung des organischen Broms bald nach dem Aussetzen der Adalindarreichung abnimmt und bald ganz aufhört, spricht nicht für die Annahme Schäfers, daß sich nach Einnahme von Adalin ein Depot von organisch gebundenem Brom im Organismus bilde. Auch Hoppe und Seegers, die zwar den protahierten Verlauf der anorganischen Bromausscheidungen beobachteten, ohne jedoch auf das organisch gebundene Brom überhaupt einzugehen, gehen in ihren Behauptungen soweit, daß sie sagen, das Adalin verbleibe längere Zeit im menschlichen Körper und habe sicherlich eine kumulative Wirkung. Hiergegen ist zu sagen, daß nicht das Adalin, sondern das aus ihm abgeschiedene Brom längere Zeit gebraucht, um durch die Niere als Alkalibromid ausgeschieden zu werden. Aus dem Verlauf der Kurven von Figur 3 ist klar ersichtlich, daß der Abbau des Adalins schon am 8. Tage nach der ersten Einnahme höchstwahr-

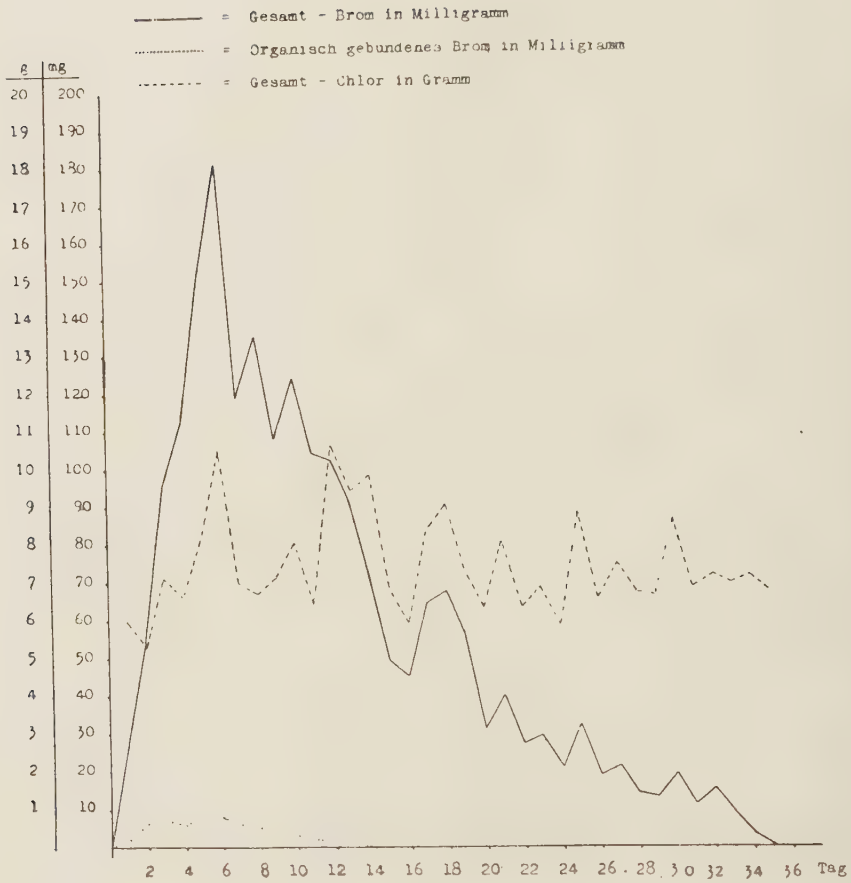


Abb. 5.
Die gewichtsmäßigen Ausscheidungsverhältnisse im Versuch II. (Nach Verabreichung von 7 mal 1 g Adalin und bei normaler Kochsalzdiät.)

Fig.6

Die prozentualen Ausscheidungsverhältnisse im Versuch II. (Nach Verabreichung von 7 mal 1 Gramm Adalin bei normaler Kochsalzdiät.)

——— = Brom in Milligramm / Promille

- - - - - - - = Chlor in Gramm / Prozent.

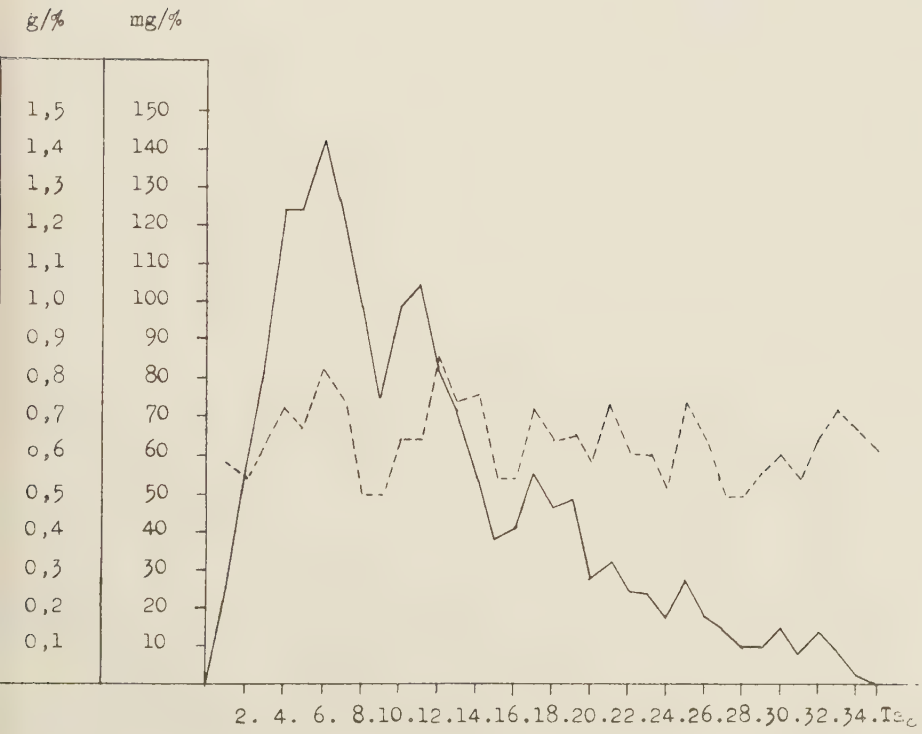


Abb. 6.

scheinlich beendet war, was aus dem steil abfallenden Ast der Kurve ohne weiteres entnommen werden kann, wogegen die Ausscheidung des retinierten Broms längere Zeit in Anspruch nimmt.

2. Versuch:

Der 2. Versuch wurde unter den gleichen Voraussetzungen durchgeführt wie der 1. Versuch, mit Ausnahme der zusätzlichen Kochsalzzufuhr.

Er wurde auf der Basis einer normalen Kochsalzdiät durchgeführt. Die Folge hiervon war, daß er gegenüber dem 1. Versuch einen noch viel protahierteren Verlauf annahm. Die Ausscheidungen waren erst nach 35 Tagen beendet, hielten also 9 Tage länger an. Die Ausscheidung des organisch gebundenen Broms dauerte ebenfalls 2 Tage länger und erstreckte sich damit über 14 Tage. Es wurden im 2. Versuch 1,9995 g anorganisches Brom (84,76%) und 0,0617 g organisch gebundenes Brom (2,61%) abgeschieden, insgesamt also 87,37% der verabreichten Brommenge wiedergefunden. 297,8 mg Brom oder 12,63% gingen im Verlauf des sich über 5 Wochen erstreckenden Versuches verloren. Der höchste Stand der organischen Ausscheidung war am 5. Tage, der der anorganischen bereits am 6. Tage erreicht. Anhand der beigefügten Tabellen, sowie der beiden graphischen Abbildungen läßt sich der Verlauf des gesamten Ausscheidungsprozesses gut übersehen. Aus Abb. 5 und 6 ist deutlich zu entnehmen, daß die Höhe der anorganischen Bromausscheidung abhängig ist von der vorhandenen Chloridkonzentration. An den Tagen, an welchen die Chlorkonzentration größer wurde, stieg auch die anorganische Bromausscheidung und umgekehrt. Aus der Tatsache, daß der 1. Versuch 9 Tage weniger dauerte, wobei noch 2,15% Brom mehr wiedergefunden werden konnte als im 2. Versuch und ferner, daß die Kurven für Brom und Chlor parallel zu einander verlaufen, ist ohne Weiteres zu erkennen, daß eine vermehrte Kochsalzzufuhr eine vermehrte Bromausscheidung zur Folge hat. Weil nun der weitaus größte

Tabelle

Tag	Adalin-dosis g	aufgenommene Brom-menge im Adalin g	Tag der Aus-scheidung	Harnmenge ccm	Chlor-aus-scheidung %	Chlor-aus-scheidung g
29. 5.	1,0	0,337				
30. 5.	1,0	0,337	1.	1030	0,58	5,984
31. 5.	1,0	0,337	2.	985	0,54	5,308
1. 6.	1,0	0,337	3.	1160	0,61	7,074
2. 6.	1,0	0,337	4.	910	0,72	6,582
3. 6.	1,0	0,337	5.	1220	0,67	8,132
4. 6.	1,0	0,337	6.	1280	0,82	10,522
5. 6.			7.	940	0,74	6,932
6. 6.			8.	1360	0,50	6,751
7. 6.			9.	1440	0,50	7,148
8. 6.			10.	1250	0,64	7,976
9. 6.			11.	1000	0,64	6,383
10. 6.			12.	1230	0,86	10,639
11. 6.			13.	1280	0,74	9,440
12. 6.			14.	1310	0,75	9,847
13. 6.			15.	1260	0,54	6,790
14. 6.			16.	1090	0,54	5,874
15. 6.			17.	1150	0,72	8,317
16. 6.			18.	1410	0,64	8,998
17. 6.			19.	1130	0,65	7,291
18. 6.			20.	1080	0,58	6,280
19. 6.			21.	1240	0,73	8,052
20. 6.			22.	1030	0,61	6,283
21. 6.			23.	1140	0,60	6,790
22. 6.			24.	1120	0,52	5,798
23. 6.			25.	1210	0,73	8,837
24. 6.			26.	1020	0,64	6,508
25. 6.			27.	1500	0,50	7,446
26. 6.			28.	1350	0,50	6,701
27. 6.			29.	1170	0,56	6,552
28. 6.			30.	1420	0,60	8,560
29. 6.			31.	1260	0,54	6,791
30. 6.			32.	1110	0,64	7,085
1. 7.			33.	980	0,71	6,950
2. 7.			34.	1060	0,67	7,066
3. 7.			35.	1100	0,61	6,709
Total		2,359 oder 100%				

Zahlenmäßiger Verlauf des Verſuches

ochsalz-aus-heidung %	Kochsalz-aus-scheidung g	Anorgan. gebundenes Brom mg	Organ. gebundenes Brom mg	Gesamt-Brom mg	Gesamt-Bromaus-scheidung pro mille
0,96	9,867	25,5	1,6	27,1	0,026
0,89	8,751	48,0	6,3	54,3	0,055
1,00	11,356	87,1	7,4	94,5	0,081
1,19	10,847	107,6	5,8	113,4	0,124
1,10	13,407	142,3	9,7	152,0	0,124
1,36	17,356	172.8	8,3	181,1	0,141
1,21	11,621	113,4	6,0	119,4	0,127
0,82	11,130	129,3	5,4	134,7	0,099
0,82	11,784	103,6	4,6	108,2	0,075
1,05	13,152	120,9	3,0	123,9	0,099
1,05	10,523	102,3	1,6	103,9	0,104
1,43	17,539	101,2	1,0	102,2	0,083
1,22	15,565	90,0	1,0	91,0	0,071
1,24	16,230	71,2	Spuren	71,2	0,054
0,89	11,195	49,0	Nihil	49,0	0,039
0,89	9,864	45,4		45,4	0,041
1,19	13,713	63,8		63,8	0,055
1,05	14,836	67,1		67,1	0,047
1,06	12,022	56,0		56,0	0,049
0,96	10,354	31,1		31,1	0,029
1,23	15,253	39,9		39,9	0,032
1,00	10,306	27,2		27,2	0,026
0,98	11,197	28,7		28,7	0,025
0,85	9,559	20,5		20,5	0,018
1,20	14,568	32,4		32,4	0,027
1,05	10,732	18,6		18,6	0,018
0,82	12,267	21,0		21,0	0,014
0,82	11,048	14,1		14,1	0,010
0,92	10,794	12,6		12,6	0,010
0,99	14,112	19,4		19,4	0,014
0,89	11,188	10,8		10,8	0,008
1,05	11,679	14,8		14,8	0,013
1,17	11,458	8,8		8,8	0,009
1,10	11,649	3,1		3,1	0,003
1,00	11,055	Nihil		Nihil	—
		1999,5 oder 84,76%	61,7 oder 2,61 %	2061,2 oder 87,37%	

2 bei normaler Kochſalzdiät.

Teil des mit dem Adalin zugeführten Broms in anorganischer Bindung erscheint, ist die Retention desselben ein indirekter Beweis dafür, daß das Adalinmolekül verhältnismäßig schnell abgebaut — man vergleiche auch die kurzfristige Ausscheidung von organischem Brom — und nur das ionale Brom so überaus lang im Blute kreist. Hieraus ist zu erkennen, daß das ionale Brom genau so wirkt, wie ein dem Organismus zugeführtes Alkalibromid und in unserm Falle lediglich eine Verstärkung der hypnotischen Wirkung des Molekülkomplexes hervorruft.

Der Abbau des Adalins im Organismus geht deshalb, meines Erachtens, keineswegs mit der Ausscheidung parallel, denn, während der Abbau schon sehr bald vor sich gehen muß, wofür die frühzeitig auftretende organische Bromausscheidung mitbeweisend ist, hinkt die Phase der anorganischen Bromausscheidung erheblich hinterher. Man kann deshalb auch nicht von einer kumulativen Wirkung des Adalins schlechthin sprechen, sondern höchstenfalls von einer längeren Retention des beim Adalinabbau entstehenden ionalen Broms. Die Retention einer so geringen Brommenge aber hat, nach den bisherigen klinischen Versuchen mit Adalin, noch in keinem Falle zu einer Bromakne oder gar zu stuporösen Zuständen geführt.

Wenn Scheidemantel in seiner Studie über klinische Erfahrungen mit Adalin behauptet, daß Verzögerungen der Bromausscheidung sich bei Adalinzufuhr, nach orientierenden chemischen Untersuchungen am Chloroformextrakt des Urins und nach dem Verfahren von Jolles, nicht feststellen ließen, so ist die Unhaltbarkeit dieser Behauptung durch die Ergebnisse meiner Versuche bewiesen. Die irrige Ansicht Scheidemantels über die Bromausscheidung führe ich deshalb lediglich auf die Unzulänglichkeit seiner zum Bromnachweis angewandten Methoden zurück.

In einer neueren, im Jahre 1935 veröffentlichten Arbeit über Adalin von Silverman, Philadelphia, wird behauptet, dieses würde rasch ausgeschieden. Hierzu ist zu bemerken, daß der

Verfasser die beiden Momente des Abbaues und der Ausscheidung nicht voneinander trennt. Tatsache ist, daß zwar das Mittel verhältnismäßig rasch abgebaut, seine anorganische Komponente jedoch nur äußerst langsam ausgeschieden wird und einen recht protahierten Verlauf aufweist.

Eine Beobachtung, die ich des häufigeren beim Abdestillieren des Aethers nach der Harnperforation machen konnte, war die, daß sich an den Wänden des Destillationskolbens, unmittelbar über der Ätheroberfläche, eine Substanz in geringer Menge undeutlich kristallinisch abschied. Weil ich nun vermutete, es handle sich hierbei etwa um unverändertes Adalin, welches durch die bei der Ätherdestillation an dessen Oberfläche entstehende große Verdunstungskälte aus der Lösung getrieben würde, versuchte ich in anderen, gleichbemessenen Portionen perforierten Harnes etwas Näheres über die Beschaffenheit dieser Substanz in Erfahrung zu bringen. Selbstverständlich wählte ich hierzu die Urine, die bei der Analyse des organisch gebundenen Broms die höchsten Werte geliefert hatten.

Zunächst versuchte ich, die Kristalle von dem übrigen braunen Ätherextrakt zu isolieren. Zu diesem Zwecke nahm ich die Rückstände mit 10 ccm einer heißen $^1/_2$%igen Sodalösung auf. Die erhaltene braune Lösung war zunächst klar durchsichtig, wurde aber bei zunehmender Abkühlung wieder trübe, ein Zeichen dafür, daß sich in der Kälte wieder ein Produkt abgeschieden haben mußte. Die alkalische Lösung schüttelte ich hierauf im Scheidetrichter mit je 3 mal 10 ccm Äther aus und brachte die gesammelten Ätherportionen nacheinander auf ein Uhrglas und ließ den Äther sich an der Luft verflüchtigen. Auf dem Uhrglas blieb ein geringer, weißer, amorpher Rückstand, der sich in wenigen Tropfen heißen Wassers sofort löste, in der Kälte aber wieder abgeschieden wurde. Um das Wasser wieder restlos zu

entfernen, brachte ich das Uhrglas über Nacht in einen Schwefelsäureexsikkator. Nach dem Verdunsten des Wassers konnte man bei schräg auffallendem Lichte schon mit bloßem Auge den kristallinischen Charakter der Substanz erkennen. Weil diese aber zu gering war, um eine Mikrosublimation bzw. Mikroschmelzpunktbestimmung vorzunehmen, versuchte ich, dieselbe auf eine andere Art zu identifizieren. Ich löste die Substanz in einigen Tropfen Chloroform und brachte gleichzeitig eine geringe Menge Adalins (etwa $^1/_2$ bis 1 mg) auf einem anderen Uhrglase mittels der gleichen Menge Chloroforms in Lösung. Von beiden Lösungen brachte ich je einen kleinen Tropfen auf einen Objektträger, ließ das Chloroform an der Luft verdunsten und betrachtete beide Präparate in der Dunkelfeldbeleuchtung unter dem Mikroskop. Beide Präparate zeigten die charakteristische Form der aus einer Chloroformlösung des Adalins auskristallisierenden Kristallnadeln, die sich zum Teil „schülferschuppenartig" zusammenlegen. Nach den Kristallisationsbildern zu urteilen, kann es sich bei der isolierten Substanz nur um unverändert ausgeschiedenes Adalin handeln.

Eine weitere Identitätsreaktion stellte ich mit den auf dieselbe Art isolierten Kriställchen einer anderen perforierten Harnmenge desselben 24 Stundenurins an. Die in heißem Wasser gelösten Kristalle brachte ich mit wenigen ccm 1/10 n-Natronlauge zusammen in ein kurzes Probierrohr. Dieses verschloß ich mit einem Korken, in dessen Bohrung eine Pipettenspitze, nach Art der Marsch'schen Arsenapparatur angebracht worden war.

Beim Kochen dieser Lösung konnte ich eine geringe Ammoniakentwicklung einwandfrei festellen und zwar sowohl durch den Geruch als auch durch die Blaufärbung eines vor die Pipettenspitze gehaltenen, mit Wasser angefeuchteten roten Lackmusstreifens, sowie durch die Salmiaknebelbildung an einem davorgehaltenen, mit konzentrierter Salzsäure befeuchteten Glasstabe. Außerdem ließ sich nach der Verseifung die Gegenwart von Brom in der Lösung des Probierrohres mit Leichtigkeit durch die Eosin-

reaktion feststellen. Bei der aus der schwach alkoholischen Ätherextraktlösung isolierten, kristallisierbaren Substanz kann es sich, meines Erachtens, nur um die Ausscheidung von unverändertem Adalin, in der ursprünglichen Form seines Moleküles, handeln.

Die braune Lösung, welche auf die eben erwähnte Weise von allen ätherlöslichen, an Alkali nicht gebundenen Bestandteilen befreit war, untersuchte ich auf die von Filipi und auch von Impens erwähnte, als Adalinstoffwechselprodukt erscheinende Bromfettsäure, die evtl. die Bromdiäthylessigsäure sein könnte. Hierzu säuerte ich die alkalische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure an und schüttelte sie ebenfalls mit je 3 mal 10 ccm Äther aus, brachte die vereinigten Ätherauszüge in ein 50 ccm fassendes Becherglas und verdunstete den Äther auf dem Wasserbad. Es blieb eine bräunliche, stark sauer reagierende, ranzig riechende Masse öliger Konsistenz zurück. Sie war sowohl in heißem, wie auch in kaltem Wasser unlöslich. Die Menge dieser öligen Masse war zu gering, um die Vornahme einer Reinigung durch Absorption an Tierkohle vorzunehmen. Aber auch diese Substanz zeigte, nach längerem Kochen mit Ätzalkalien, die Gegenwart von verhältnismäßig viel Brom durch die Eosinreaktion an. Man darf wohl auch hieraus mit Recht vermuten, daß die zweite organische Stoffwechselkomponente des Adalins in einer noch näher zu identifizierenden Bromfettsäure zu suchen ist.

Es bleibt nun Aufgabe des Chemikers, in langdauernden Adalinversuchen größere Mengen Urins zu perforieren, die Extrakte zu vereinigen und aus diesen die Stoffwechselprodukte rein darzustellen, durch Mikrosublimation, Mikroschmelzpunktbestimmung u. a. m. noch eingehender zu identifizieren, um sie schließlich quantitativ zu erfassen.

Zusammenfassung.

Es wird eine Modifikation der Berglundschen Methode zum exakten quantitativen Nachweis kleinster Brommengen angegeben. Unter Anwendung dieser Methode werden die bromhaltigen Stoffwechselprodukte des Adalins quantitativ ermittelt. Hierbei kann der Beweis erbracht werden, daß Adalin vom Organismus rasch abgebaut, die organischen Ausscheidungsprodukte rasch den Körper verlassen und das anorganische Brom den protahierten Verlauf der Alkalibromidausscheidung aufweist. Die Ausscheidungsprodukte des Adalins bestehen in der Hauptsache in anorganischem Alkalibromid (84,76—86,74%), während nur 2,61 bis 2,78% als organisch gebundenes Brom wieder erscheinen, wobei das Letztere aus einem Gemisch von unverändertem Adalin und einer Bromfettsäure besteht. Des Weiteren wird gezeigt, daß Abbau und Ausscheidung beim Adalin keineswegs parallel zu einander verlaufen, daß eine vermehrte Kochsalzzufuhr eine vermehrte Bromausscheidung zur Folge hat und schließlich, daß Adalin, unter normalen Bedingungen, keine kumulative Wirkung besitzt.

Literatur.

Alday-Redonnet: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 84, S. 339.
Autenrieth: Münchn. med. Wochenschr. 1918, Bd. 65, S. 33.
Berglund: Zeitschr. f. analyt. Chemie 1885, Bd. 24, S. 184.
Bernhardt-Ucko: Biochem. Zeitschrift 1925, Bd. 155, S. 174 und 1926, Bd. 170, S. 954.
Beyerhaus: D. M. W. 1911, Nr. 13.
Bill-Walter: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. 1919, Bd. 47, S. 380.
Boedecker-Ludwig; Med. Klin. 1926, Nr. 32. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 139, Heft 5 6.
Filipi: A. di Farmakol. e Scienze affini 1911, Nr. 5.
Fresenius: Quantitative Analyse Bd. 1, S. 288.
Frey: Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1910, Bd. 8, S. 29.
Gensler: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 164.
Guareschi: Zeitschr. f. analyt. Chemie 1913 Bd. 52, S. 451.
Halberkann-Reiche: Münch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 34, S. 1450.
Hoppe-Seegers: Therap. d. Gegenwart 1911, Nr. 10.
Impens: Med. Klin. 1910, Nr. 47 und Therap. d. Gegenwart 1912, Nr. 8.
Jolles: Wien. klin. Rdschau 1898, S. 12.
Justus: Virchows Archiv 1907, Bd. 190, S. 524.
Labat: Dissertation 1912 Bordeaux (zittiert nach Pillat.)
Lang: Zeitschr. f. anorg. Chem. 1925, Bd. 144, S. 75.
Lustig: Bioch. Zeitschr. 1927, Bd. 185, S. 447.
Merke: Schweiz. med. Wsch. 1921, Jahrg. 51, S. 200.
Moeller: Bioch. Zeitschr. 1932, Bd. 245, S. 282.
Nencki und Schoumow-Simanowsky: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34, S. 313.
Oppenheimer: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 89, S. 17 und 1922, Bd. 94, S. 1.
Ottensooser: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 122, S. 77.
Pillat: Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 108, S. 158.
Pribram: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 49, S. 457.

Reiß: Psychiatr. neurol. Wschr. 1911, Nr. 19.
Silverman: Pain. Dental Cosmos 1935, Bd. 77, S. 1211.
Specketer: Zeitschr. f. Elektrochemie Bd. 4, S. 1898.
Swarts: Bull. Academ. de Belgique 1889, Bd 17, S. 359.
Schaefer: Münch. med. Wschr. 1910, Nr. 51.
Scheidemantel: Münch. med. Wschr. 1911, Nr. 8
Schulemann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1936, Bd. 181, S. 37.
Toxopéus: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 149, S. 263.
Walter: Wien. klin. Wschr. 1912, Nr. 26.
Weese: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1936, Bd. 181, S. 46.
Wense: Lunge - Berl 1921, Bd. 4, S. 1041.
Wojahn: Sammlung Vergiftungsfälle 8 Abtlg. C. 65—71, Aug. 1937.
Wünsche: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 84, S. 328.
Wyss, von: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, S. 263 u. Bd. 59, S. 186.

Lebenslauf.

Am 11. Dezember 1912 wurde ich, Wilhelm Christian Edler, katholischer Konfession, als Sohn des Kaufmanns Johann Edler und seiner Ehefrau Anna, geb. Wagner, in Köln-Lindenthal geboren.

Von 1922 bis 1928 besuchte ich das „Realgymnasium in der Kreuzgasse", von 1928 bis 1931 das „Staatl. Friedrich-Wilhelm Realgymnasium", beide zu Köln. Letzteres verließ ich Ostern 1931 mit dem Zeugnis der Reife. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Universität Köln, woselbst ich zwei Semester Staatswissenschaften studierte.

Im Oktober 1932 trat ich als Apothekerpraktikant in die Friesen-Apotheke zu Köln ein und bestand im September 1934 vor dem dortigen Prüfungsausschuß das pharmazeutische Vorexamen.

Nach Ableistung der einjährigen Assistentenzeit in der Marienapotheke in Köln-Kalk immatrikulierte ich mich zu Anfang des Wintersemesters 1935/36 an der Universität Bonn und studierte seitdem Pharmazie. Im November 1937 bestand ich hier in Bonn das pharmazeutische Staatsexamen.

Anschließend begann ich die vorliegende Dissertation, welche ich zu Anfang des Wintersemesters 1938/39 beendete.

Im Wintersemester 1936/37 sowie im Sommersemester 1937 war ich Hilfsassistent am pharmazeutischen Institut.

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 1938.